



Pro gradu -tutkielma

Fysiikka

Luun mineraalitiheysmittauksien toistettavuus potilastyössä

Tudor Florea

9.5.2018

Ohjaaja: FT Eero Hippeläinen

Tarkastajat: FT Eero Hippeläinen ja prof. Sauli Savolainen

HELSINGIN YLIOPISTO
FYSIIKAN LAITOS

PL 64 (Gustaf Hällströmin katu 2)
00014 Helsingin yliopisto

Tiedekunta/Osasto Fakultet/Sektion – Faculty		Laitos/Institution– Department	
Matemaattis -luonnontieteellinen		Fysiikka	
Tekijä/Författare – Author Tudor Florea			
Työn nimi / Arbetets titel – Title Luun mineraalitiheysmittauksien toistettavuus potilastyössä			
Oppiaine /Läroämne – Subject Fysiikka			
Työn laji/Arbetets art – Level Pro Gradu		Aika/Datum – Month and year 9.5.2018	Sivumäärä/ Sidoantal – Number of pages 48
Tiivistelmä/Referat – Abstract <p>Tässä työssä tutkitaan luun mineraalitiheysmittauksien BMD toistettavuutta ja virhelähteitä (BMD, Bone Mineral Density). Menetelmänä käytetään kaksiennergistä röntgenabsorptiometriä (DXA, Dual X-ray absorptiometry), joka on röntgensäteilyyn perustuva kuvantamismenetelmä.</p> <p>Osteoporoosissa ihminen kärsii luukadosta, joka altistaa luunmurtumille esimerkiksi kaatumistilanteissa. Osteoporoosi on lisääntyvä vaiva ikääntyvän väen keskuudessa. Osteoporoosi diagnosoidaan luun mineraalitiheystutkimuksen perusteella, joka toteutetaan DXA-laitteistolla. Tutkielmassa pohditaan tulosten vaihtelua sekä virhelähteiden vaikutusta BMD -mittaustulokseen, joka voi myös vaikuttaa potilaan diagnoosiin.</p> <p>Tutkielman teoriaosuudessa esitetään luun mineraalitiheysmittausten keskeisin säteilyfysiikka ja DXA:lla suoritettava luun mineraalitiheysmittaus. Koejärjestelyissä selitetään laitteisto, mittauskohteet ja tutkimusjärjestelyt.</p> <p>Tulosten mukaan BMD mittaustuloksissa on vaihtelua, joka johtuu mittajaan sisäisestä vaihtelusta (2,4%) ja mittajaan välisestä vaihteluista (2,7%). Käypä hoito –suosituksen mukaan DXA:n toistettavuusvirhe on 0,5-2,0 %.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Fysiikka, DXA, Kaksiennerginen röntgenabsorptiometria, BMD, Luun mineraalitiheysmittaus			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Kumpulan Tiedekirjasto			

Sisällysluettelo

1. Johdanto	4
2. DXA Teoria.....	6
2.1 Fysiikka	6
2.2 Luun mineraalitiheysmittaus	9
2.3 DXA-mittauksien kliiniset sovellukset.....	13
2.4 T-luvut ja Z-luvut.....	14
3. Koejärjestelyt	16
3.1 Pienen merkittävä muutos.....	16
3.2 Monte Carlo simulaatio	17
3.3 Laitteiston stabiilisuus	19
3.4 Laitteisto	20
3.5 Mittauskohteet	21
3.6 Mittausjärjestelyt.....	24
4. Tulokset	26
4.1 Pienen merkittävä muutos.....	26
4.2 Monte Carlo simulaatio	27
4.2 Laitteiston stabiilisuus	28
4.3 Mittausjärjestelyiden BMD tulokset lannerangalle.....	29
4.4 Mittausjärjestelyiden BMD tulokset reisiluulle	36
5. Pohdinta	38
6. Johtopäätökset.....	46
7. Lähteet.....	47

1. Johdanto

Luuston tiheyden muutokseen on puututtava riittävän nopeasti, koska luustolla on useita elintärkeitä tehtäviä. Luusto on kehon tukiranka, toimii herkkien sisäelinten suojana ja luusto on osa liikkeen muodostamista. Luuston heikkeneminen voi johtaa siihen, että pienikin kaatuminen aiheuttaa jopa hengenvaarallisia luunmurtumia. Suurin osa luustosta on luukudosta. 70 prosenttia luukudoksen kuivapainosta on epäorgaanisia suoloja. Pääasiallisin komponentti on kalsiumfosfaatti. Luuston orgaaninen osa on suurimmaksi osaksi kollageenisyytä. Kollageeniverkosto lisää luun veto- ja vääntölujuutta. (käypä hoito -suositus; Jan G.Bjålie et.al. 2009)

Luun tiheys vaihtelee eri luuryhmien välillä (Jan G.Bjålie et.al. 2009), mutta tiheys on keskimäärin 1.85 g/cm^3 (J. Yang, 2002). Iän karttuessa luuston tiheys pienenee. Luuntiheyden pienentyessä termiksi muodostuu osteopenia. Kun luuntiheyden pienentyminen on runsasta niin puhutaan luukadosta eli osteoporoosista. Luukadossa luuainees vähenee ja luun lujuus pienenee. Tällöin luunmurtumien mahdollisuus lisääntyy. Suomessa tapahtuu 30 000-40 000 luunmurtumaa, jonka osasyynä on osteoporoosi. Kun osteopenia on kehittynyt osteoporoosiksi, luukudoksen tiheyttä ei voida enää kasvattaa. Liikunnalla ja oikealla lääkityksellä voidaan estää ikään liittyvän luukadon kehittyminen (käypä hoito -suositus; Jan G.Bjålie et.al. 2009). Vaihdevuosien jälkeen naisilla luukato lisääntyy 5-10 vuoden ajan (Yu, 2012).

Luuston tiheyttä voidaan tutkia kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrillä (DXA, Dual X-ray absorptiometry), joka on rutiininomainen kuvantamismenetelmä osteoporoosin diagnosoimisessa (käypä hoito -suositus). Diagnoosin kannalta mittauksien on oltava toistettavia. Yhden luun mineraalitiheysmittauksen aiheuttama efektiivinen annos on enimmillään $10 \mu\text{Sv}$. Vertailupisteinä esimerkiksi mainittakoot, joka taustasäteily on $2-5 \mu\text{Sv/vrk}$ eli DXA luun mineraalitiheysmittauksesta koituva annos on pieni. Ylimääräinen säteilyannos

yritetään pitää mahdollisimman alhaisena, jolloin toistomittauksia tehdään kun se on perusteltua ja on tarvetta mittauksen varmistukselle. BMD:n pieneneminen on toistaiseksi ainoa määritelmä osteoporoosille.

Osteoporoosin diagnostiset raja-arvot perustuvat laitevalmistajien tallennettuihin aineistoihin. 20-40 vuotiaista valkoisista naisista koostuvan aineiston avulla saadaan keskiarvoistettu normaali luun mineraalitiheys ($\pm 1SD$), joka riippuu laitevalmistajasta ja kuvauskohdasta (käypä hoito -suositus). Esimerkiksi lannerangan luun mineraalitiheysmittauksille osteoporoosin raja-arvot ovat Lunar-laitteilla 0.9 g/cm^2 ja Hologic-laitteilla 0.77 g/cm^2 (IAEA, 2010).

Tämän tutkielman teoriaosuudessa esitetään BMD keskeinen säteilyfysiikka sekä röntgensäteen vaimeneminen, josta jatketaan DXA-laitteistolla tehtyyn luun mineraalitiheysmittaukseen. Lopuksi näytetään miten BMD tuloksia käytetään diagnoosin tekemisessä.

Koejärjestelyissä esitetään mittausjärjestelyt, laitteisto ja Monte Carlo simulaatio.

Tutkimus perustuu GE Lunar Prodigy advance -laitteistolla tehtyihin potilastutkimuksiin. Tutkimuksessa määritetään kliinisten BMD mittausten toistettavuus ja erityisesti tutkitaan DXA -laitteistolla tehtyjen potilasmittauksien vaihtelua.

2. DXA Teoria

2.1 Fysiikka

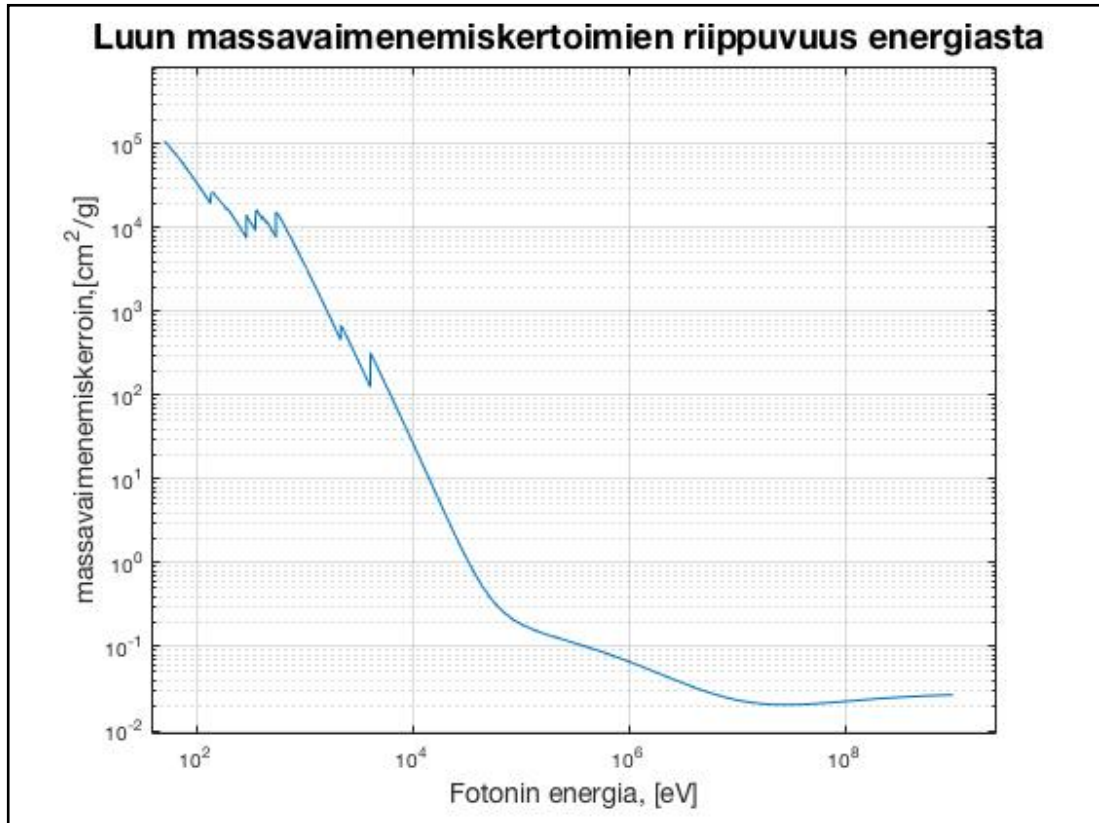
Röntgensäteily vuorovaikuttavat väliaineen kanssa kolmen prosessin kautta, joista DXA:n kannalta tärkeimmät ovat valosähköinen ilmiö ja Comptonin sironta. DXA:ta käytetään luunmineraalin tiheyden (Bone Mineral Density, BMD) määrittämiseen. Eri energiset röntgensäteet vaimenevat eri tavoin samassa kudoksessa (IAEA, 2010; Najm, 2015).

Säteilyn intensiteetti I vaimenee, kun monoenerginen fotonisäteily etenee kudoksessa. Röntgenlaitteisto ei ole monoenerginen, mutta voidaan olettaa säteilyn olevan monoenergistä (I. oletus). Alkuperäisen säteilyn intensiteetin vaimenemista kuvaa seuraava kaava:

$$I = I_0 e^{-\mu t}, \quad (1)$$

missä μ on lineaarinen vaimenemiskerroin, I_0 on säteilyn intensiteetti alussa ja I säteilyn intensiteetti kudoksen läpäisemisen jälkeen, t on kohteen paksuus (IAEA, 2010). Lineaarinen vaimenemiskerroin riippuu säteilyn energiasta ja materiaalin elektronitiheydestä. Tässä työssä käytetyistä röntgenenergioista (75 keV - 150 keV) puhuttaessa voidaan sanoa, että lineaarinen vaimenemiskerroin ja energia ovat kääntäen verrannollisia (kuva 1). Vaimenemiskerroin ja elektronitiheys ovat suoraan verrannollisia. Säteilyn vaimeneminen siis riippuu itse säteilyn laadusta ja läpäistävän kohteen rakenteesta (IAEA, 2010).

Lineaarinen vaimenemiskerroin voidaan ilmaista myös massavaimenemiskertoimella, jonka yksikkö on g/cm^2 (IAEA, 2010).



Kuva 1: Massavaimenemiskertoimen riippuvuus energiasta. Massavaimennuskertoimella ja energialla on lineaarinen riippuvuus käytetyille energia-alueilla (75 keV – 150 keV). Kuvaaja on tuotettu Penelope –materiaalikirjaston avulla (NIST,2017).

Yhtälö 1 voidaan esittää seuraavasti:

$$I = I_0 e^{-\mu t} = I_0 e^{-\left(\frac{\mu}{\varphi}\right) t \varphi} = I_0 e^{-\left(\frac{\mu}{\varphi}\right) \sigma}, \quad (2)$$

jossa φ on tiheys, (μ/φ) on massavaimenemiskerroin ja $\sigma = t \cdot \varphi$.

Säteilyn vaimenemiseen vaikuttaa usea fysikaalinen ilmiö, jotka voidaan laskea yhteen. Massavaimennuskertoimet $(\mu/\varphi)_i$ voidaan laskea yhteen seuraavasti:

$$\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_{tot} = \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_{valosähköinen} + \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_{compton} + \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_{koherentti}, \quad (3)$$

jossa koko massavaimennuskerroin koostuu valosähköisen ilmiön, comptonin ja koherentin massavaimennuskertoimien summasta (IAEA, 2010).

Lääketieteellisissä sovelluksissa kuvattava kohde on yleensä ihminen, joka ei ole homogeeninen kappale. Heterogeenisessä kuvauskohteessa materiaalien massavaimenemiskertoimet painotetaan niiden massa/tiheys-suhteella, jotta saadaan komposiitin massavaimenemiskerroin. Esimerkiksi DXA mittauksissa röntgensäteily läpäisee luuta, rasvaa, lihaskudosta ja luuydintä. Kun N on komposiittimateriaalin eri tyyppien lukumäärä niin intensiteetin vaimeneminen kyseisessä komposiitissa on

$$I = I_0 e^{-\sum_{i=1}^N \left(\frac{\mu}{\rho} \right)_i \rho_i}, \quad (4)$$

jossa I_0 on säteilyn intensiteetti alussa, I on säteilyn intensiteetti läpäisyn jälkeen, $(\mu/\rho)_i$ on massavaimennuskerroin materiaalille i ja ρ_i on materiaalin i tiheys. Massavaimenemiskertoimet ovat taulukoituna eri kudostyypeille (IAEA, 2010).

2.2 Luun mineraalitiheysmittaus

Luun mineraalitiheydenmittaus perustuu kahden eri energisen fotonisäteilyn vaimenemiseen materiaalissa. Kaksi energinen systeemi mahdollistaa kahden tuntemattoman komponentin ratkaisemisen.

DXA:ssa tehdään seuraavat oletukset :

I. Röntgensäteiden kulkeminen kehon läpi voidaan esittää kaksi energisille röntgensäteille monoeksponentiaalisena vaimenemisena. (IAEA, 2010)

II. Kohteesta muodostetun kuvan pikselit voidaan kuvata kaksi komponenttisysteeminä (IAEA, 2010): 2a. Luu-pehmytkudos-systeemi

2b. Rasva-pehmytkudos-systeemi

III. Kuvassa luun päällisen pehmytkudoksen röntgensäteilyominaisuudet ja paksuus voidaan arvioida luun viereisestä referenssipohmytkudoksesta, joka ei mene luun päälle (IAEA, 2010).

Tarkastellaan tilannetta, jossa matalaenergisien röntgensäteiden intensiteetti I^{Low} vaimenee kudoksessa I. oletuksen mukaan seuraavasti:

$$I^L = I_0^L e^{-\left[\left(\frac{\mu}{\varphi} \right)_{softTissue}^{LowEnergy} * \sigma_{softTissue} + \left(\frac{\mu}{\varphi} \right)_{bone}^{LowEnergy} * \sigma_{bone} \right]}, \quad (5)$$

jossa σ_{bone} on luun tiheys ja $\sigma_{softTissue}$ on pehmytkudoksen tiheys. (μ/φ) ovat massavaimennuskertoimet pienelle säteilyn intensiteetille luun ja pehmytkudoksen tapauksessa.

Korkeaenergiselle röntgensäteelle saadaan vastaavasti intensiteetin vaimeneminen:

$$I^H = I_0^H e^{-\left[\left(\frac{\mu}{\varphi} \right)_{softTissue}^{HighEnergy} * \sigma_{softTissue} + \left(\frac{\mu}{\varphi} \right)_{bone}^{HighEnergy} * \sigma_{bone} \right]} \quad (6)$$

Luun tiheys σ_{bone} ratkaistaan yhtälöstä 5:

$$\sigma_{bone} = - \frac{\ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right) - \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^L * \sigma_{softTissue}}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^L} \quad (7)$$

ja saadaan yhtälö pehmytkudoksen tiheydelle $\sigma_{softTissue}$,

$$\sigma_{softTissue} = - \frac{\ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) - \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^H * \sigma_{bone}}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^H} . \quad (8)$$

Seuraavaksi yhtälöiden seitsemän ja kahdeksan avulla saadaan yhtälö 9:

$$\sigma_{bone} = \frac{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^L * \ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) - \ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right)}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^L - \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^H \frac{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^L}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^H}} . \quad (9)$$

Seuraavaksi määritetään termi R_s , joka kuvaa referenssipehmytkudoksen vaimenemisominaisuuksia. Tarkastellaan korkean ja matalan säteilyenergian vaimentumista referenssipehmytkudoksessa:

$$I^H = I_0^H e^{-\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^H * \sigma_s} \quad (10)$$

$$I^L = I_0^L e^{-\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_S^L * \sigma_s} \quad (11)$$

Intensiteetin vaimenemista referenssipehmytkudoksessa kuvaavista yhtälöistä ratkaistaan massavaimenemiskertoimet seuraavasti:

$$\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_s^H = -\ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) * \frac{1}{\sigma_s} \quad (12)$$

$$\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_s^L = -\ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right) * \frac{1}{\sigma_s} \quad (13)$$

jolloin R_s saadaan määritettyä seuraavasti:

$$R_s = \frac{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_s^L}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_s^H} = \frac{-\ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right) * \frac{1}{\sigma_s}}{-\ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) * \frac{1}{\sigma_s}} \quad (14)$$

$$R_s = \frac{-\ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right)}{-\ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right)} \quad (15)$$

R_s on referenssipehmytkudoksen läpäisevien röntgensäteiden intensiteettimuutoksien suhde. DXA-mittauksissa R_s määritetään mitattavan luun viereisestä referenssipehmytkudoksesta (Oletus III). Oletuksen mukaan

referenssikudosalue pitää määrittää siten ettei alueella ole luukudosta, jotta oletus III pitäisi paikkansa. Tällöin säteilyn intensiteetti vaimenee vain pehmytkudoksen vuoksi (IAEA, 2010).

Mittaamalla pehmytkudoksessa tapahtuva vaimeneminen voidaan selvittää kuinka paljon luun vaimennuksen osuus on, kun oletetaan pehmytkudoksen olevan samanlaista myös luun päällä (IAEA, 2010). Yhtälö 9 näyttää muokkauksen jälkeen:

$$\sigma_{bone} = \frac{R_s * \ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) - \ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right)}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^L - \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^H * R_s} \quad (16)$$

2.3 DXA-mittauksien kliiniset sovellukset

DXA on röntgensäteilyyn perustuva kuvantamismenetelmä, joka on laajasti käytetty ja hyvin standardoitu luun mineraalitiheyden mittaamiseen. Kliinisissä DXA-tutkimuksissa kaksi energistä säteilyä tuotetaan röntgenputkella. Eri energiat tuotetaan, joko vaihtamalla röntgenputken jännitettä tai suodattamalla röntgensäteilyä (IAEA, 2010). DXA-tutkimuksien tuloksia käytetään osteoporoosin diagnoosin tekemiseen.

Osteoporoosin diagnoosia varten kuvataan lanneranka, reisiluun yläpää ja jossain tapauksissa käsivarren värttinäluu. DXA-mittaus perustuu projektiodataan, josta aiheutuu epävarmuutta. Käytetyt mielenkiintoalueet (region of interest, ROI) ja diagnoosin kriteerit ovat tarkasti määritelty WHO:n (World Health Organization) toimesta (käypä hoito -suositus).

Muita kuvantamismenetelmiä on, mutta niitä käytetään pääosin DXA laitteistolla tehdyn luun mineraalitiheyden tutkimusten tueksi. Kvantitatiivisen tietokonetomografian (QCT, Quantitative Computed Tomography) avulla

voidaan määrittää luuntiheys kolmiulotteisesti. QCT:n haittapuolia verrattuna DXA:han ovat kalliimpi laitteisto ja korkeampi säteilyaltistus potilaalle. Kvantitatiivinen ultraääni (QUS, Quantitative Ultrasound) on menetelmä, joka pohjautuu kudoksissa kulkeutuvaan korkeataajuiseen ääniaaltoon. QUS ei käytä ionisoivaa säteilyä. Sen lisäksi laitteisto on edullinen, pieni ja helposti liikuteltava. Mittaukset ovat vain muutaman minuutin mittaisia. Kuitenkaan QUS:n tarkkuus ei ole riittävä osteoporoosin diagnoosia varten, mutta menetelmää voidaan käyttää DXA:n tukena. Kaksi energinen ftoniabsorptiometria (DPA, Dual Photon Absorptiometry) käyttää radionuklideja fotonien tuottamiseen. Luuntiheyden mittausta perustuu DXA:n tavoin myös fotonien vaimentumiseen. Haittapuolena DPA:n säteilylähde täytyy vaihtaa tietyin väliajoin. Riittävä tarkkuus saadaan pienillä säteilylähteillä. Pieni säteilykentänvuo johtaa pitkiin, noin 20 minuutin kuvantamisaikoihin (Kanis, 2002).

DXA on vaihtoehtoista huolimatta vakiintunut laitteisto luuntiheysmittauksiin, joita käytetään osteoporoosin diagnoosia varten. BDM mittaus kestää muutaman minuutin. DXA-laitteisto on edullinen suhteutettuna esimerkiksi QCT laitteisiin. DXA-laitteistolla on kattavat referenssitietokannat, joihin potilaan luun mineraalitiheysmittauksia verrataan ja voidaan määritellä potilaan luuston tila.

2.4 T-luvut ja Z-luvut

Luuntiheys vaihtelee riippuen iästä, sukupuolesta, ravinnosta ja etnisestä taustasta. Osteoporoosin diagnoosi tehdään vertaamalla yksittäistä potilasta häntä vastaavaan referenssitietokantaan (IAEA, 2010). DXA laitevalmistajat ovat mitanneet referenssipopulaation, joka on määritelty sukupuolen, etnisyyden ja iän perusteella.

T-lukua käytetään ensisijaisesti diagnostiikassa, erityisesti osteoporoosin määrittämiseen vanhoille ihmisille, vaihdevuosien jälkeisille naisille ja yli 50-vuotiaille miehille. Iän mukaan korjattu Z-luku on harvemmin käytetty diagnostiikassa. Z-lukua käytetään luun tiheyden vähenemisen havaitsemiseen lapsilla ja nuorilla aikuisilla (IAEA, 2010).

T-luku on potilaan ja verrokkiaineiston (keskiarvo) BMD-mittausten erotus jaettuna verrokkiaineiston keskihajonnalla. WHO määrittelee osteoporoosia edustavan luun tiheyden olevan vähintään 2,5 keskihajontaa (SD, standard deviation) pienempi kuin terveiden 20-40-vuotiaiden naisten keskimääräinen luun mineraalitiheys (T-luku $\leq -2,5$) (Amiri et.al. 2016).

$$T - luku = \frac{BMD_{potilas} - BMD_{nuoriAikuinenKeskiarvo}}{SD_{nuoriAikuinenKeskiarvo}} \quad (17)$$

ja

$$Z - luku = \frac{BMD_{potilas} - BMD_{ikä-,etnisyys-,painotettuKeskiarvo}}{SD_{ikä-,etnisyys-,painotettuKeskiarvo}}, \quad (18)$$

jossa $BMD_{potilas}$ on potilaan mittaustulos, jota verrataan referenssitietokantaan ($BMD_{nuoriAikuinenKeskiarvo}$). SD on käytetyn tietokannan BMD-keskihajonta.

Taulukussa 1 on esitetty diagnostiikassa käytetyt raja-arvot.

Taulukko 1: Potilaan T-luku ja diagnoosi (IAEA, 2010).

Potilaan tila	Kriteerit
Normaali	BMD on 1 SD:n sisällä verrattuna nuoriin normaaleihin aikuisiin. (T-luku ≥ -1.0)
Osteopenia	BMD on 1.0 – 2.5 SD:tä pienempi verrattuna nuoriin normaaleihin aikuisiin. ($-2.5 \leq T\text{-luku} < -1.0$)
Osteoporoosi	BMD on vähintään 2.5 SD:tä pienempi verrattuna nuoriin normaaleihin aikuisiin. (T-luku < -2.5)
Vakava osteoporoosi	T-luku ≤ -2.5 ja yksi tai useampi murtuma potilaalla.

3. Koejärjestelyt

3.1 Pienen merkittävä muutos

Työssä määritetään pienen merkittävä muutos eli LSC (Least Significant Change). LSC kuvaa mittauksessa ilmenevää vaihtelua, joka johtuu mm. asettelusta ja analyysistä. Muutoksen on oltava suurempi kuin LSC, jotta voidaan luotettavasti sanoa, ettei havainto mittausepätaarkkuuksista (Najm, 2015; ISCD, 2017).

ISCD (The International Society for Clinical Densiometry) suosittelee LSC:n määrittämistä yksikkö kohtaisesti (ISCD, 2017). LSC lasketaan 95%:n luottamusvälillä. Tässä työssä LSC:n laskemista varten tarkastellaan 30:ä potilasta, joista jokaiselle tehdään kaksi luun mineraalitiheysmittausta

LSC:n määrittämistä varten jokaiselle potilaalle lasketaan luuntiheyden keskiarvo (mean) ja neliöllisen keskiarvon standardipoikkeama (root means standard deviation, RMS-SD). Kerroinhajonta %CD on RMS-SD prosentteina ja on sama kuin prosentuaalinen virhe (Percentage Error, PE). LSC voidaan nyt laskea variaatiokertoimen (coefficient of variation, CV%) avulla (Najm, 2015; ISCD, 2017):

$$LSC = Z' * PE * \sqrt{\frac{1}{n_1} * \frac{1}{n_2}}, \quad (19)$$

jossa n_1 on potilaiden ensimmäisten analyysin lukumäärä ja n_2 on toisten analyysien lukumäärä. Z' on parametri, joka riippuu halutusta luottamustasosta ja tässä työssä Z' oli 95%, jolloin edellinen yhtälö 19 supistuu seuraavasti (Najm, 2015).

$$LSC = 2.77 * PE. \quad (20)$$

3.2 Monte Carlo simulaatio

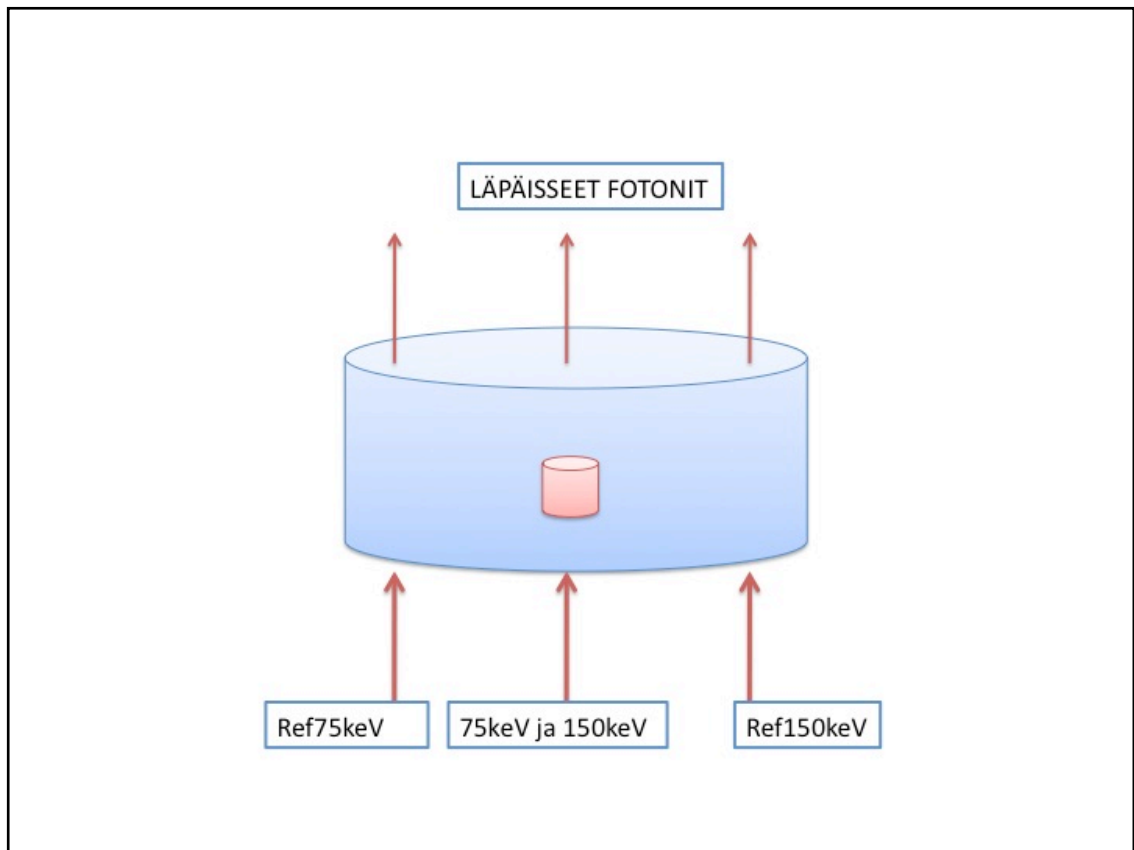
Työssä tarkastellaan Monte Carlo-simulaatioiden avulla teoriaosuudessa esitettyjä oletuksia. Simuloinnit suoritetaan Penelope2014-ohjelmalla ja simulointigeometriaan käytetään fantomia, joka vastaa DXA lannerankatutkimuksissa kuvattavan potilaan lannerankaa ja ympäröivää pehmytkudosta (NEA, 2015).

Simulaatiota varten tehdään sylinterimäinen fantomi. Pienemmälle kappaleelle sylinterin keskellä määritetään luun tiheys (1.85 g/cm^3). Röntgensäteily (75 keV ja 150 keV) kohdistettiin luun kohdalle ja referenssipehmytkudoksen kohdalle. Kuvaan 2 on merkitty simuloitujen fotonien energiat.

Simulaatio toteutetaan seitsemän kertaa, jolloin saadaan simulaatioiden keskiarvot ja keskihajonnat. Simulaatiossa lähetetään $1\text{E}7$ fotonia. Lähetetyt fotonit vuorovaikuttavat kudoksen kanssa, jolloin säteilyn intensiteetti pienenee. Simulaation tuottamien säteilyn intensiteettien avulla lasketaan yhtälön 21 mukaisesti luun BMD arvo, jota verrataan luun todelliseen tiheyteen.

$$\sigma_{bone} = \frac{R_s * \ln\left(\frac{I^H}{I_0^H}\right) - \ln\left(\frac{I^L}{I_0^L}\right)}{\left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^L - \left(\frac{\mu}{\varphi}\right)_B^H * R_s}, \quad (21)$$

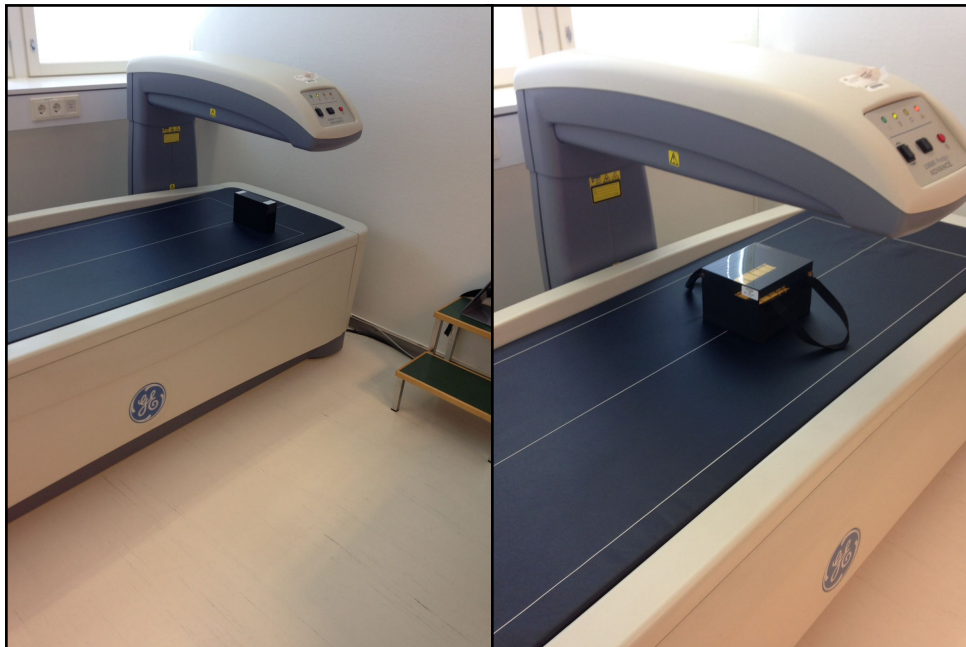
jossa R_s on referenssikohdan 150 keV ja 75 keV röntgensäteilyjen intensiteettien vaimenemisten suhde (yhtälö 16). Nimittäjässä ovat massavaimenemiskertoimet luulle eri energioilla arvioidaan Penelopen materiaalikirjaston datan (NIST, 2017) avulla. Massavaimennuskertoimeksi 150 keV:n röntgensäteilylle käytetään $0.1525 \text{ cm}^2/\text{g}$ ja 75 keV:n röntgensäteilylle $0.240 \text{ cm}^2/\text{g}$.



Kuva 2: Iso 15 cm korkea sylinteri on pehmytkudosta ja sen sisällä pienempi 5 c korkea sylinteri on selkärangan nikama. Röntgensäteily kohdistetaan fantomin alareunaan. Säteen intensiteetin vaimeneminen simuloidaan fotonien ja kudosten välisillä vuorovaikutuksilla.

3.3 Laitteiston stabiilisuus

Potilastutkimukset tehtiin GE Lunar Prodigy advance DXA-laitteistolla. Laitteiden laadullinen kuvantaminen on varmistettu päivittäisellä kalibroitifantomien kuvantamisella (GE Lunar QA Block, kuva 3a) ja lisäksi kerran viikossa laaduntarkastus tehdään lannerankafantomilla (GE Lunar Spine Phantom, kuva 3b). Laadunvarmistuksella seurataan säännöllisesti laitteen tarkkuuden muutoksia ja siitä johtuvia vaihteluita.

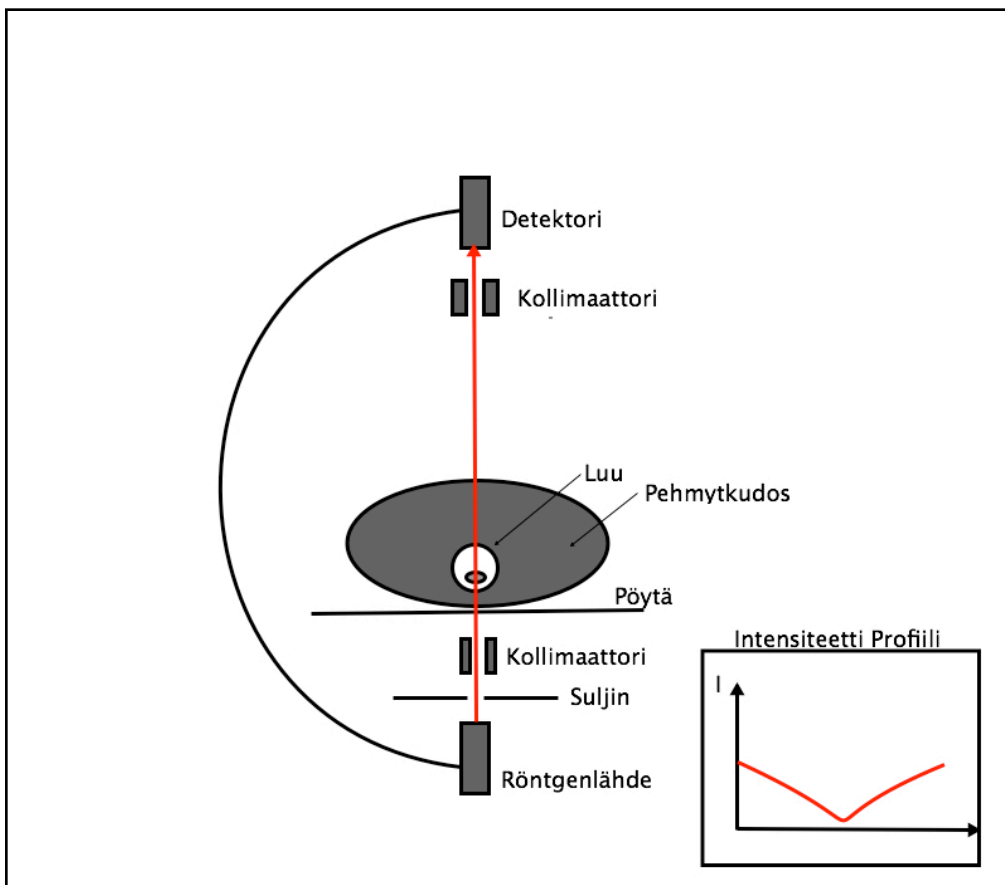


Kuva 3a: DXA-laitteisto ja päivittäinen laadunvarmistus.

Kuva 3b: Lannerankafantomi ja viikottainen laadunvarmistus.

3.4 Laitteisto

DXA-laitteisto (kuva 4) tuottaa kaksi eri energistä röntgensädettä, jotka kohdistetaan potilaan lävitse. Röntgenputki tuottaa röntgensäteilyä, josta saadaan suodattimen avulla matala ja korkea energinen säde. Toinen tapa tuottaa eri energiset säteilyt on vaihdella röntgenputken käyttöjännitettä. Pehmytkudoksesta johtuva vaimeneminen poistetaan teoriaosuudessa mainitulla tavalla. Detektori kerää potilaan toisella puolella vaimentuneet röntgensäteet, josta intensiteettien vaimentumisten perusteella ohjelmisto tekee analyysin luun mineraalitiheydestä.

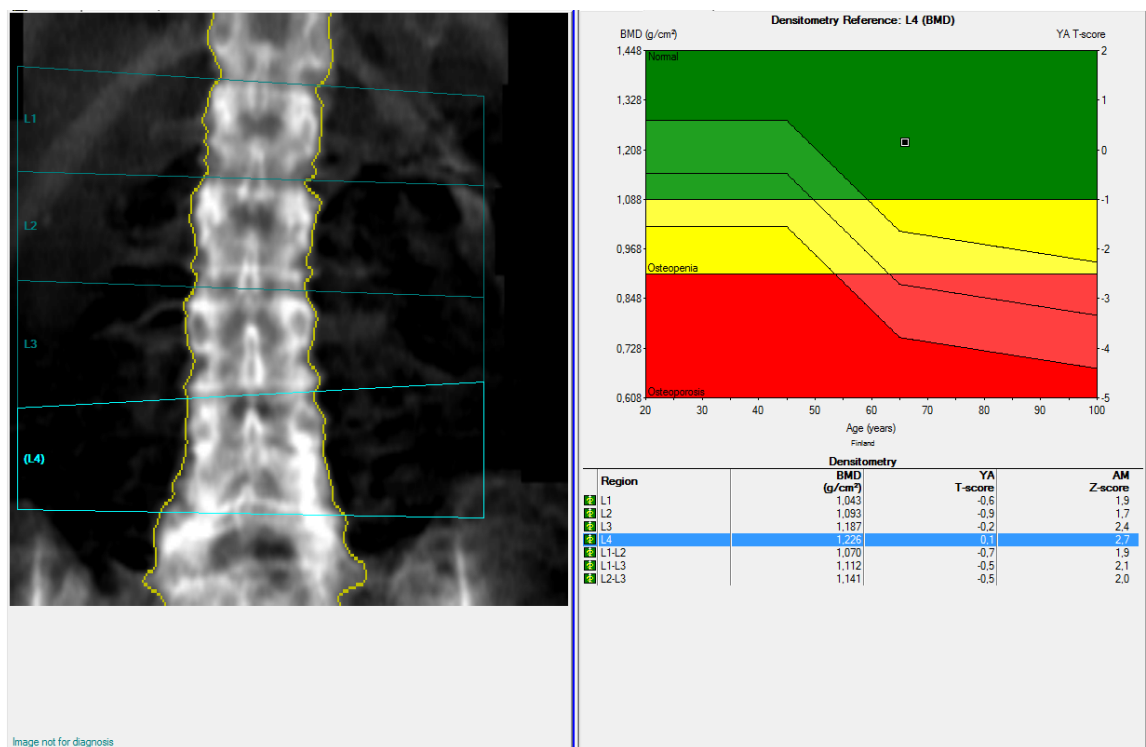


Kuva 4: Kaaviokuva DXA-laitteistosta.

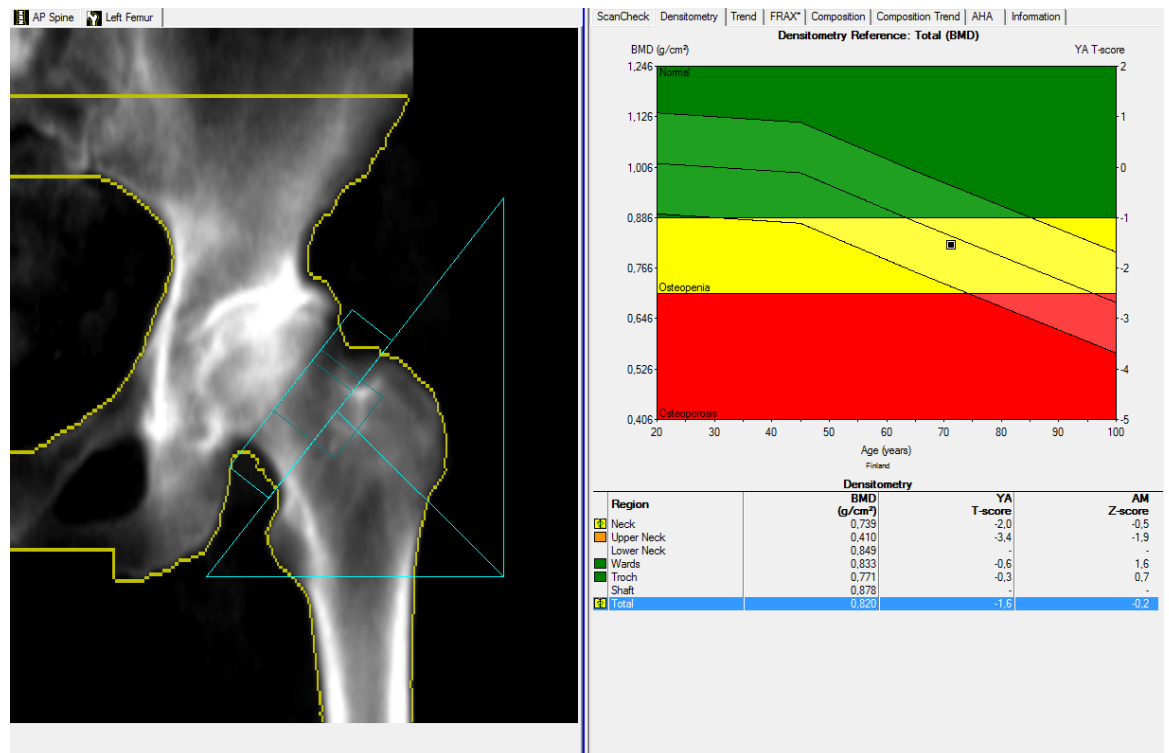
3.5 Mittauskohteet

BMD-tutkimusta varten potilas kuvataan kliinisen käytännön mukaisesti lannerangan alueelta (nikamat L1-L4) ja reisiluun yläosan alueelta.

DXA:n BMD mittaustulos on esitetty kuvassa 5, jossa vasemmalla puolella näkyy lannerangan nikamat L1-L4. Jokaiselle nikamalle on määritetty oma mielenkiintoalue (ROI, Region Of Interest). Kuvassa esitettyssä tapauksessa on valittu nikama L4, joka näkyy kirkkaan sinisenä valintana. Oikealla puolella on tulos, jossa musta piste vihreällä alueella edustaa potilaan BMD arvoa. Potilaan tulos sijoittuu vihreälle alueelle eli tämän analyysin mukaan potilaalla ei ole osteoporoosia. BMD-arvo keltaisella alueella tarkoittaa osteopeniaa ja punaisella alueella osteoporoosia. T-arvot saadaan oikeanpuoleisesta y-akselista ja Z-arvot mustien käyrien avulla, jotka ovat riippuvaisia iästä (x-akseli). Vastaavat kuvat ja tiedot reisiluun yläpään mittauksesta löytyvät kuvasta 6. Lannerangan luun tiheysmittauksissa referenssikudosalueet näkyvät kuvassa 7 vihreinä alueina selkärangan molemmiin puolin.



Kuva 5: Potilastutkimus lannerangan alueella. BMD on 1.225 g/cm² ja T-luku on 0.1.



Kuva 6: Luunmineraalitiheys potilastutkimus reisiluun yläpäästä. BMD on 0,820 g/cm² ja T-luku on -1,6. Verrattaessa tulosta referenssiaineistoon voidaan sanoa, että potilaalla on osteopenia.



Kuva 7: DXA-laitteistolla kuvattu lannerangan alue. Pehmytkudosreferenssi alue on maalattu vihreällä, jonka ohjelman algoritmi määrittää. Pehmytkudosreferenssialue on luuton osa lannerangan molemmin puolin. Pehmytkudosreferenssin avulla approksimoidaan lannerangan päällä olevan pehmytkudoksen määrä, jotta päästään käsiksi luunmineraalitiheyden laskemiseen.

3.6 Mittausjärjestelyt

Tutkimus oli osa suurempaa luuntiheysmittausprojektia. Tässä työssä analysoitiin HUS-Kuvantamiseen kuuluvan Jorvin sairaalan, klinisen fysiologian osastolla tehtyjä potilasmittauksia. Tutkimuksen potilaiden toistomittaukset suorittivat kokeneet hoitajat, jotka suorittavat tuhansia luun tiheysmittauksia vuosittain. Tutkimuksen mittaukset suoritettiin HUS-Kuvantamisen mittaushajojien mukaisesti DXA:lla (GE Lunar Prodigy advance). Lopulliset mittaustulokset lähetettiin meille analysoitavaksi.

Tutkimus jaettiin useampaan osa-alueeseen (kuva 8), joissa tarkasteltiin analyysin ja potilaan asettelun aiheuttamaa vaihtelua mittaustuloksiin. Sen lisäksi analysoitiin hoitajien sisäistä ja hoitajien välistä vaihtelua.



Kuva 8: Tutkimuksen osa-alueet eriteltynä. Tutkimus 3 sisältää sisäisen hoitajien sisäisen vaihtelun ja Tutkimus 4 hoitajien välistä vaihtelua.

Haluttiin poistaa asettelusta johtuva virhe (tutkimus 1) ja keskittyä vain analyysistä johtuvaan vaihteluun. Hoitajat suorittivat seitsemän tai kahdeksan tutkimusta hoitajaa kohden. Hoitajat kuvauttivat ja analysoivat omat potilaansa. Seuraavaksi hoitajat poistivat omien potilaiden kuvista analyysit ja lähettivät kuvat toisillensa analysoitavaksi. Sitten hoitajat tekivät pelkät analyysit potilaskuville, jotka toinen hoitaja oli kuvauttanut. Potilaita oli yhteensä 15 ja analyysseja tehtiin 30.

Mittausjärjestelystä eroteltiin myös hoitajien tekemä analyysi pois ja annettiin ohjelman analysoida automaattisesti. Tällä pystyttiin näkemään pelkästä asettelusta aiheutuva virhe (tutkimus 2).

Hoitajien sisäisen vaihtelun (tutkimus 3) määrittämiseen hoitaja A on kuvannut saman potilaan kahteen kertaan. Potilas on poistettu ensimmäisen tutkimuksen jälkeen tutkimuspöydältä, hoitaja A on poistunut huoneesta hetkeksi ja sitten hoitaja on palannut tekemään samalle potilaalle tutkimuksen alusta asti toiseen kertaan. Hoitaja B on käynyt läpi saman toimenpidesarjan. Hoitaja A suoritti toistomittauksia kahdeksalle potilaalle ja hoitaja B vastaavasti seitsemälle Potilaalle. Hoitajat tutkivat yhteensä 15 potilasta, joista jokaiselle tutkimus tehtiin kahteen kertaan.

Hoitajien välisen vaihtelun (tutkimus 4) määrittämiseen sama potilas tutkittiin myös kahteen kertaan, mutta eri hoitajien toimesta. Hoitaja A suoritti potilaalle ensimmäisen tutkimuksen. Potilas poistettiin tutkimuspöydältä ja hoitaja A poistui huoneesta. Hetken kuluttua hoitaja B saapui tekemään tutkimuksen samalle potilaalle alusta lähti. Hoitajat eivät saaneet vaihtaa tietoja eivätkä myöskään käytäntöjä. Kummatkin hoitajat kuvauttivat ja analysoivat saman potilaan erikseen. Potilaita oli yhteensä 15 eli tutkimuksia oli 30.

Sen lisäksi Tutkimuksien 3 ja 4 luun tiheysmittaustuloksille laskettiin LSC kaavan 20 mukaisesti.

4. Tulokset

4.1 Pienen merkittävä muutos

Lannerangan kuvauksen tuloksia verrattiin LSC (Least Significant Change) tulokseen. LSC laskettiin teoriaosuuden mukaisesti 30:lle potilaan mittaustuloksille. Tutkimusten 1 ja 2 mittaustuloksille laskettiin LSC:ksi $0,079 \text{ g/cm}^2$ (95%:n luottamusvälillä), joka oli 6,8 prosenttia luun tiheysmittausten keskiarvosta. Suurin osa BMD arvojen vaihteluista kahden potilaan välillä on LSC:n tuloksen alapuolella. Muutama mittausvaihtelu kuitenkin menee tämän LSC arvon yläpuolelle, joka on merkittävä muutos. LSC:n alittavat vaihtelut johtuvat potilaan asettelusta tai analyysieroista hoitajien välillä eivätkä välttämättä ole todellista biologista muutosta.

4.2 Monte Carlo simulaatio

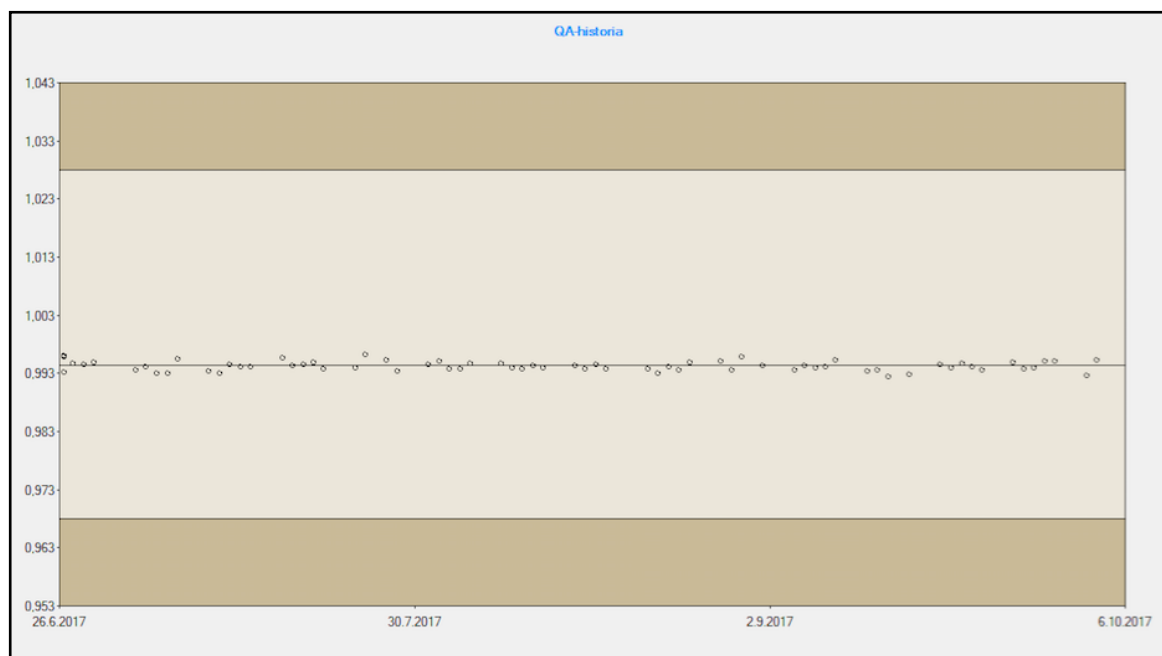
Simulaatio toistettiin seitsemän kertaa. Taulukon 2 tulosten ja kaavan 21 avulla määritettiin luun tiheydeksi $1.86 \pm 0.03 \text{ g/cm}^3$ ja BMD:ksi $9.31 \pm 0.15 \text{ g/cm}^2$. Tiheys saatiin jakamalla BMD-tulos luun korkeudella.

Taulukko 2 : Yhdessä simulaatiossa lähetetyt fotonit ja fantomin läpäisseet fotonit.

Energia	Lähetetyt fotonit	Läpipäässeet fotonit
75keV	1E7	68504±257
150 keV	1E7	266526±896
Ref-75 keV	1E7	241664±528
Ref-150 keV	1E7	503077±420

4.2 Laitteiston stabiilisuus

Potilastutkimuksissa käytetyn DXA-laitteiston (GE Lunar Prodigy advance) viikottaisten laaduntarkastusten (lannerankafantomi, GE Lunar Spine Phantom) BMD-mittaukset todentavat laitteiston riittävän tarkkuuden, eikä laitteesta aiheutuva epätarkkuus ole merkittävä virhelähde BMD-mittauksissa. Laite on hyvin stabiili, eikä vaikuta potilasmittauksiin (kuva 9).



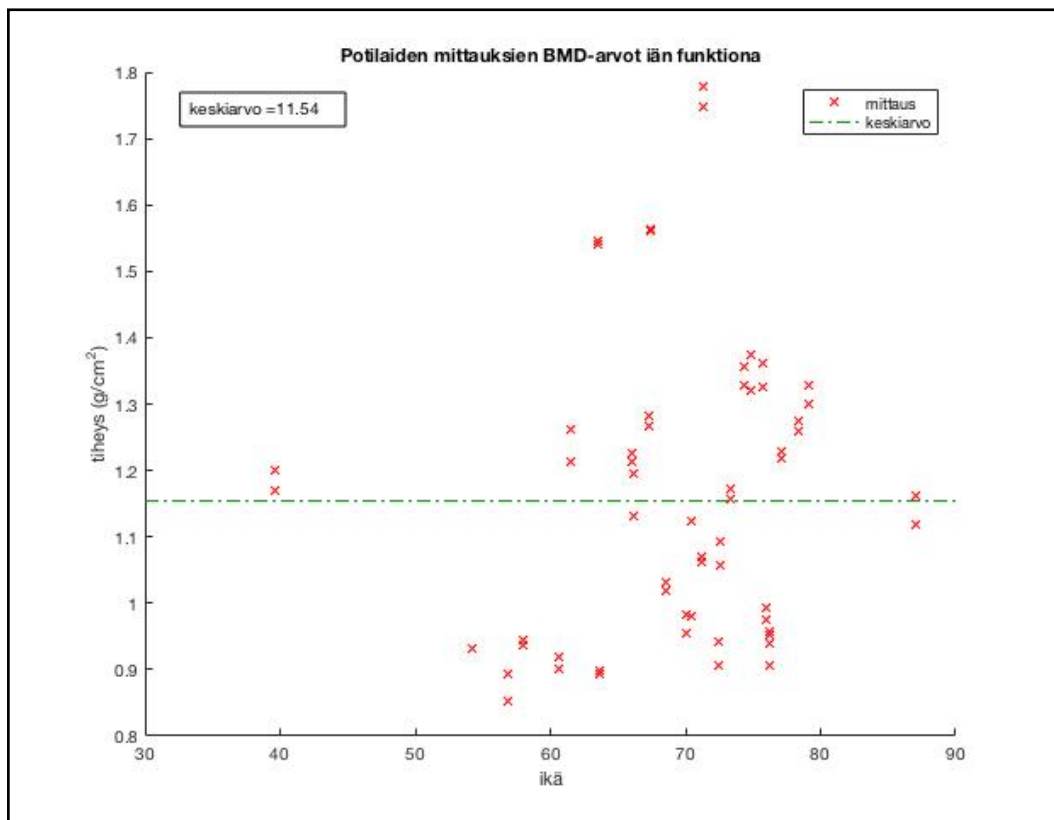
Kuva 9 : Tutkimuksessa DXA-laitteiston viikkokalibroinnin luutiheysmittaukset.

4.3 Mittausjärjestelyiden BMD tulokset lannerangalle

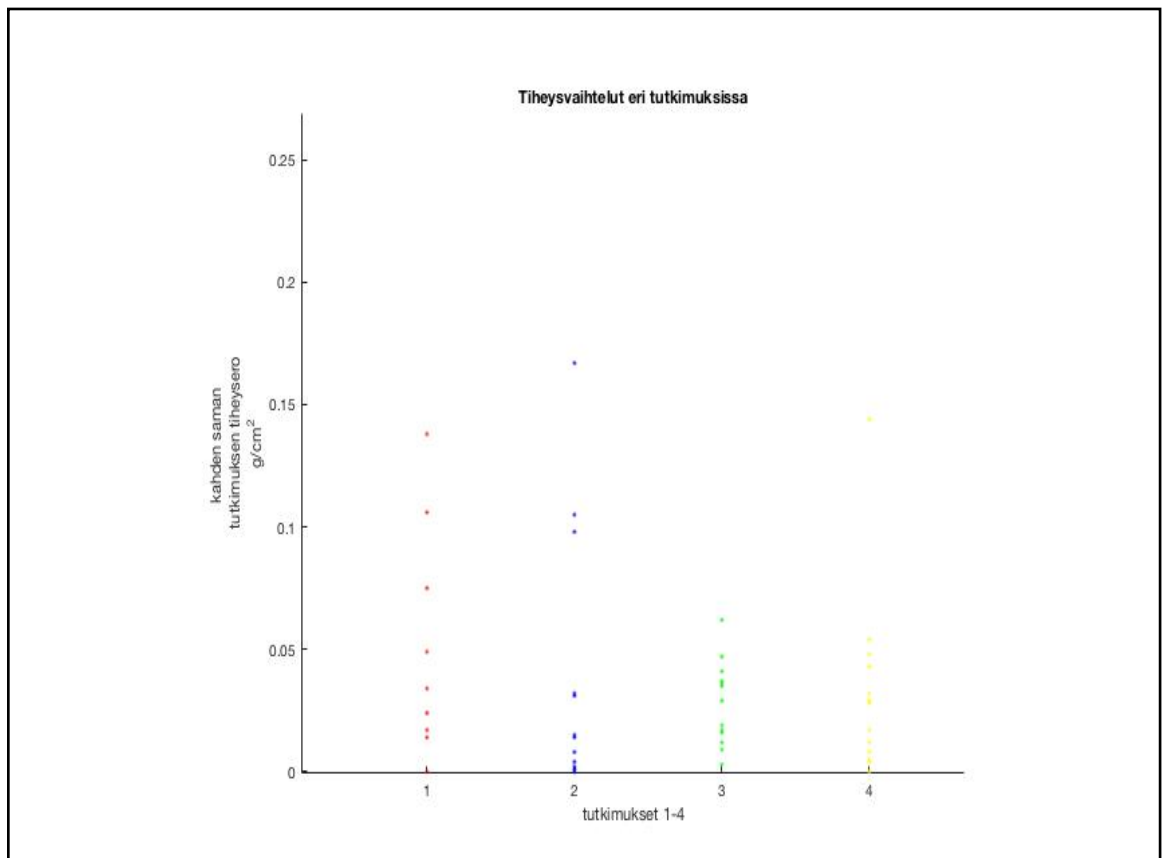
Kuvassa 10 nähdään miten tutkimukseen osallistuneiden potilaiden saadut lanneranka-alueen BMD mittaustulokset jakaantuvat. Tutkimusten 1-4 mittaustulokset on esitetty samassa kuvassa 11. Huomataan, että hoitajan sisäinen vaihtelu on pienempi kuin hoitajien välinen vaihtelu. Se lisäksi asettelusta aiheutuva vaihtelu on suurempi kuin analyysista aiheutuva.

Luun tiheysmittausten hoitajan sisäinen vaihtelu on 2,4% (kuva 13) ja hoitajien välinen vaihtelu on 2.7% (kuva12). Potilaan asettelusta aiheutui 3,0%:n vaihtelu (kuva 14), kun taas analyysista aiheutuva vaihtelu oli 2,7% (kuva 15).

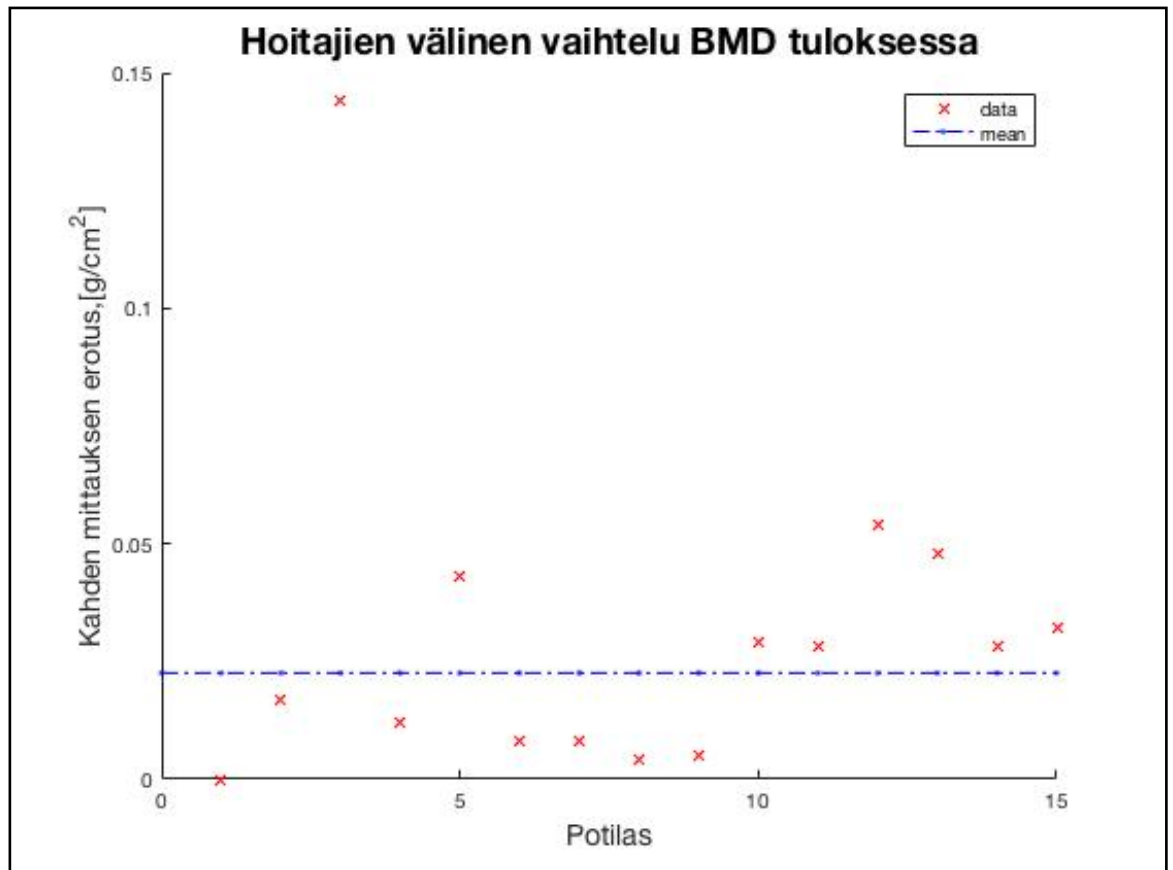
Kuvassa 16 on esitetty BMD mittauksien hajonnan riippuvuus BMD -mittauksien keskiarvosta. Huomataan, että hajonta ei kasva kun BMD –keskiarvo kasvaa.



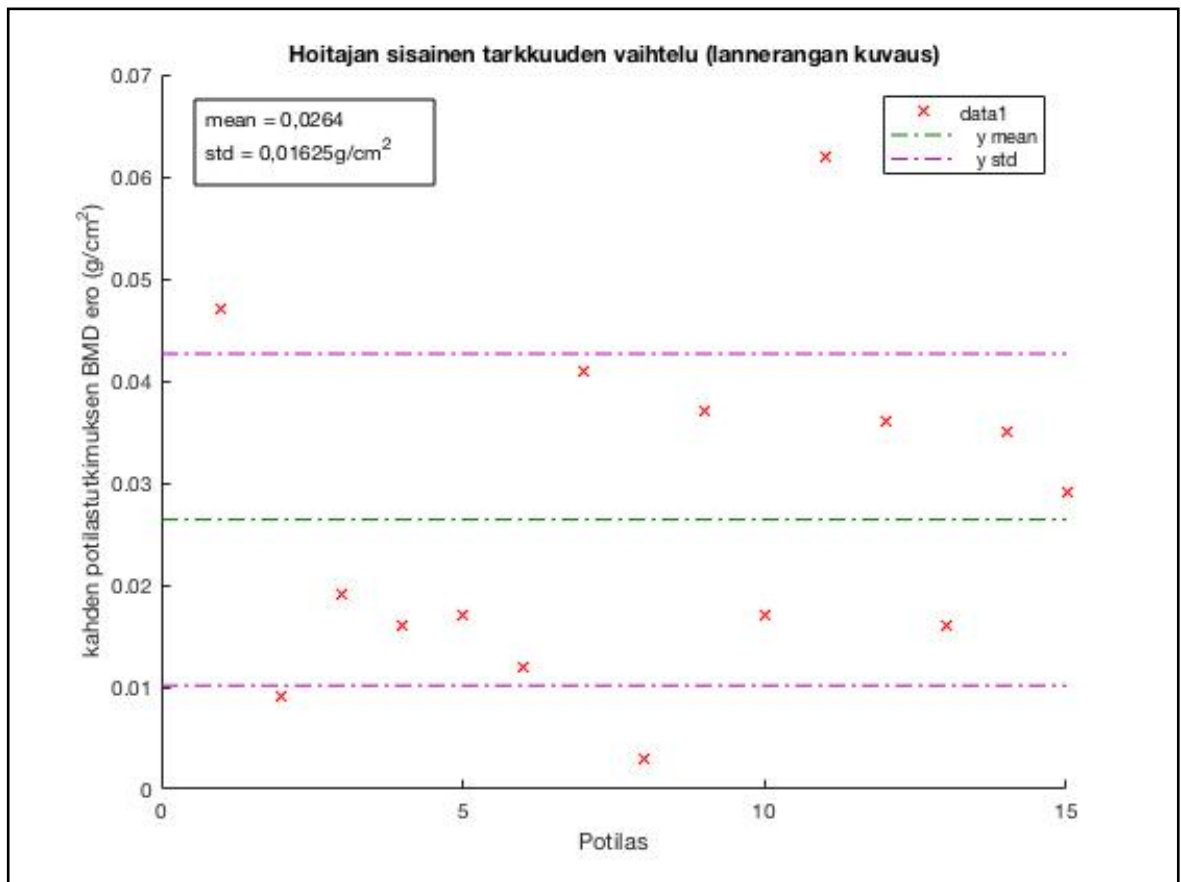
Kuva 10: Esitetään lannerangan tiheysjakauma iän funktiona. Keskimääräinen luun tiheys oli 1,154 g/cm² ja potilaiden ikäskala oli 39-87 vuotta.



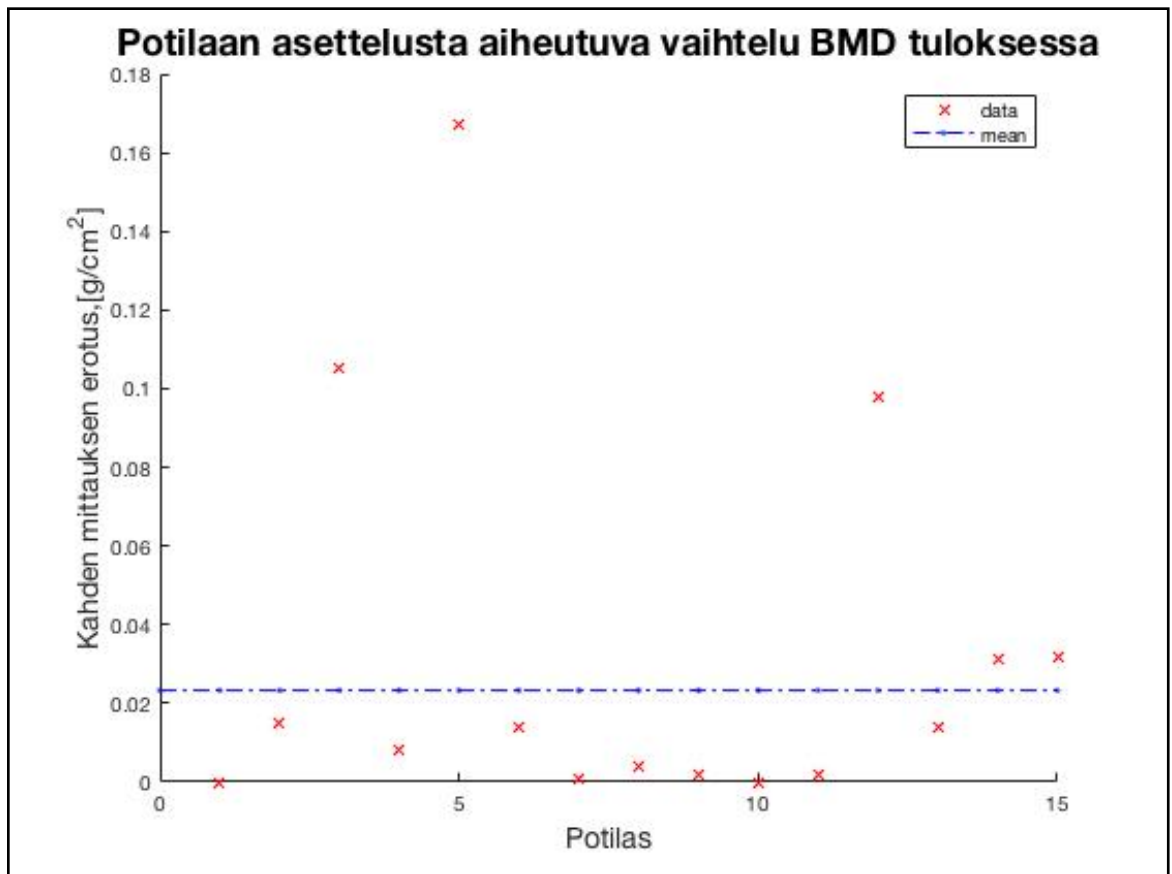
Kuva 11: Jokainen piste edustaa yhden potilaan kahden peräkkäisen luun mineraalitiheysmittauksen erotusta. (tutkimus 1 = analyysin vaihtelu, tutkimus 2 = asennon aiheuttama vaihtelu, tutkimus 3 = hoitajan sisäinen vaihtelu ja tutkimus 4 = hoitajien välinen vaihtelu.)



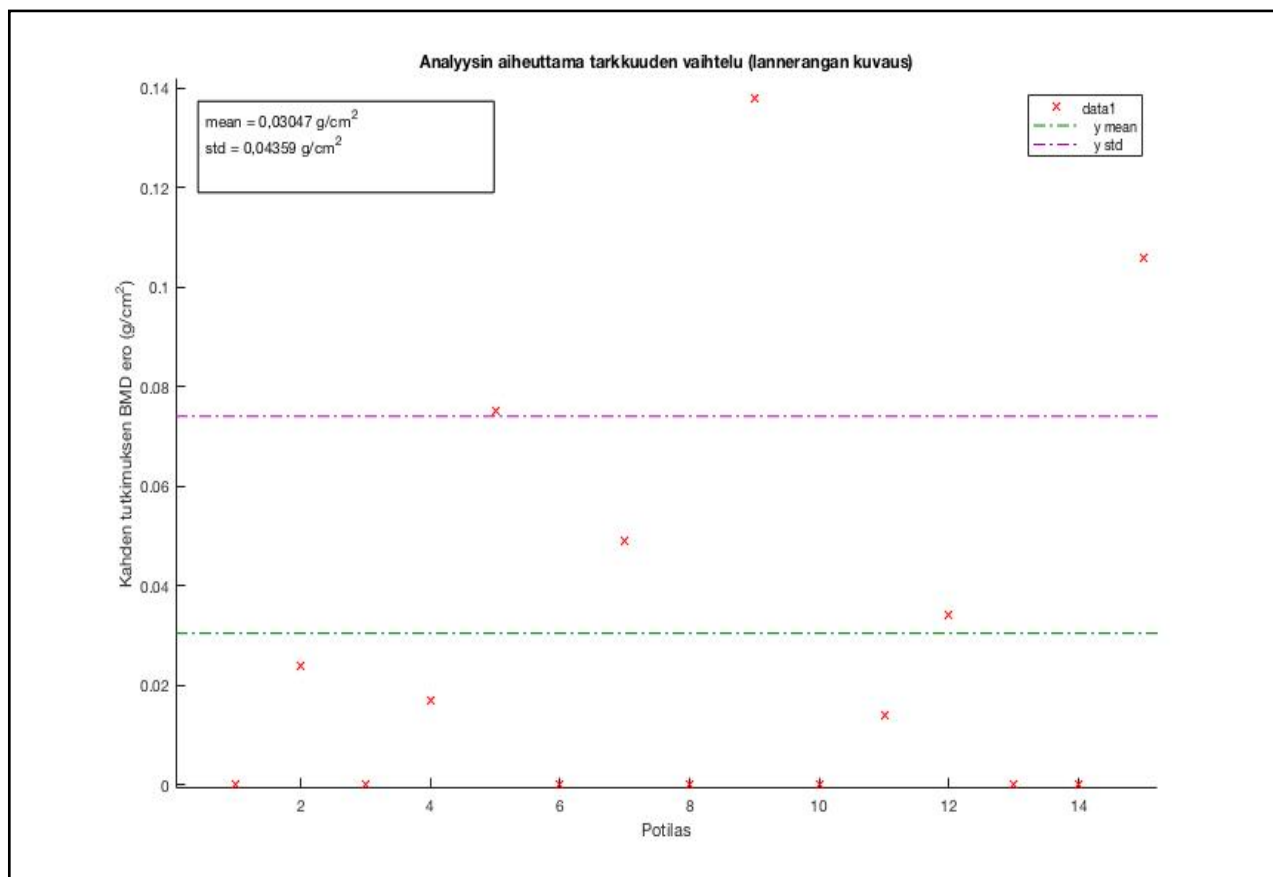
Kuva 12: Tutkimus 4:n havainnointi. Tutkimus 4 tutki hoitajien välistä vaihtelua. Kuvaajan on sijoitettu aina yhden potilaan ensimmäisen ja toisen mittauksen BMD erotus. Data on lanneranka-analyysistä. Keskiarvon ja hajonnan laskemista varten datajoukosta selvästi korkeampi datapiste on poistettu. Keskiarvo erotukselle on 0.0266 g/cm² ja keskihajonta $\pm 3.055 \times 10^{-4}$ g/cm²



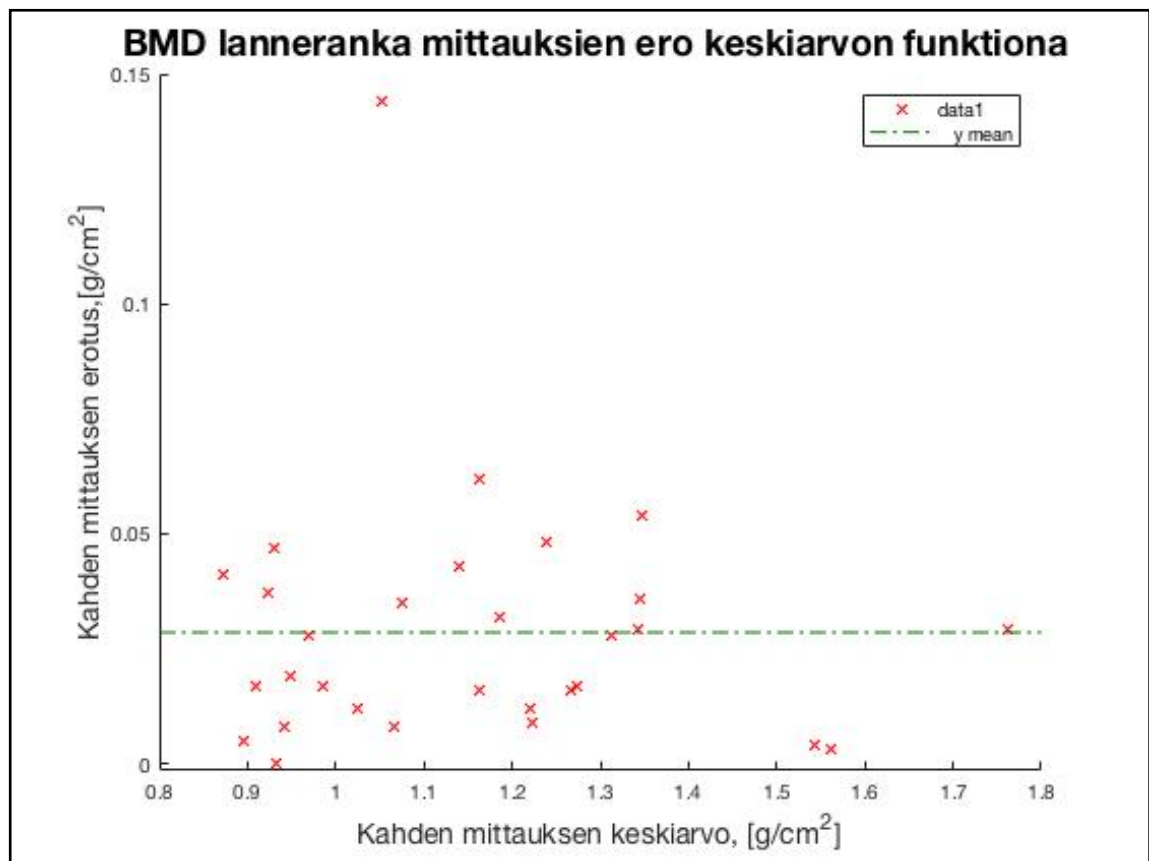
Kuva 13: Tutkimus 3 havainnointi. Tutkimuksella 3 tutkittiin hoitajien sisäistä vaihtelua. Kuvaajan on sijoitettu aina yhden potilaan ensimmäisen ja toisen mittauksen BMD erotuksen. Data on lanneranka-analyysistä. Keskiarvo erotukselle on 0.026 g/cm² ja keskihajonta ±0.026 g/cm².



Kuva 14: Esitetään tutkimus 2, jossa automaattisen analyysin avulla tarkasteltiin potilaan asettelun aiheuttamaa vaihtelua. Kuvaajaan on sijoitettu aina yhden potilaan ensimmäisen ja toisen mittauksen BMD erotuksen. Data on lanneranka-analyysistä. Keskiarvon ja hajonnan laskemista varten datajoukosta selvästi korkeampi datapiste on poistettu. Keskiarvo erotukselle on 0.023 g/cm² ja keskihajonta ±0.0012 g/cm².



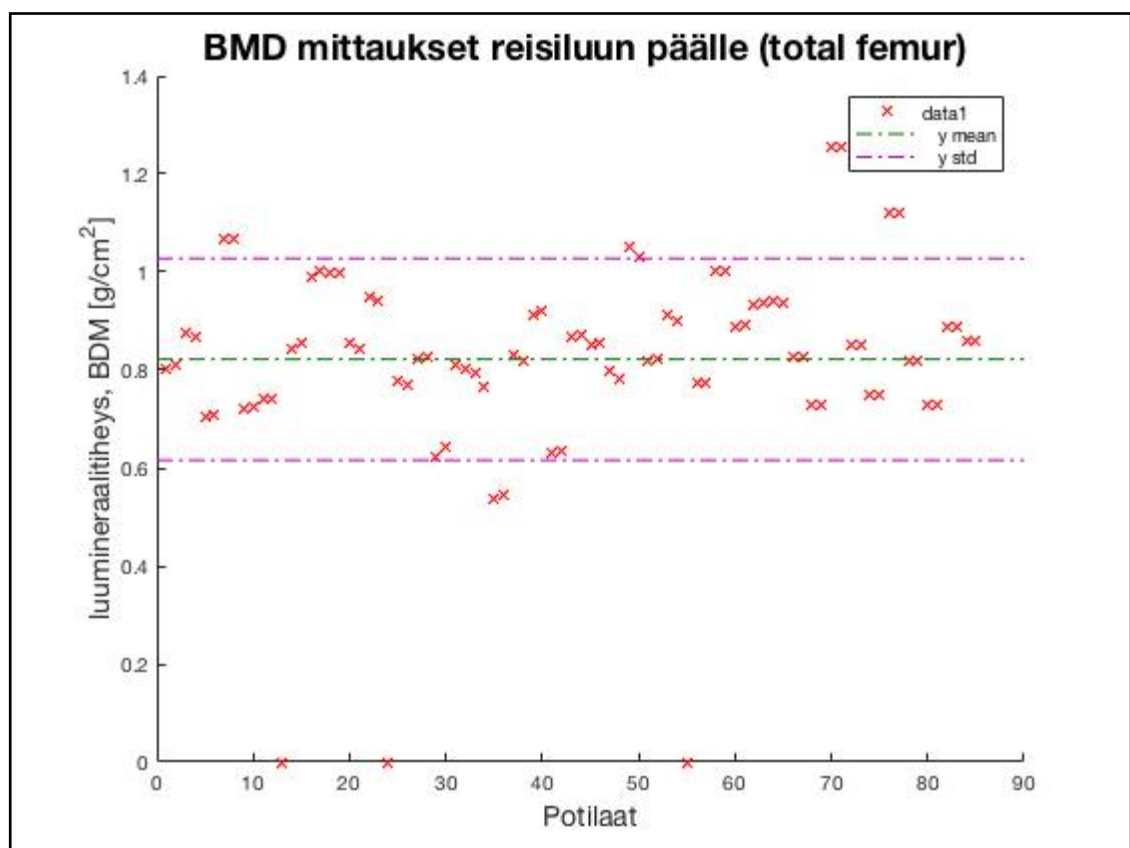
Kuva 15: Tutkimus 1 tutki hoitajien analyyseista aiheutuvaa vaihtelua. Kuvaajassa on laskettu aina yhden potilaan ensimmäisen ja toisen mittauksen BMD erotus. Data on lanneranka-analyyseistä. Keskiarvo erotukselle on 0.030 g/cm² ja keskihajonta ±0.044 g/cm².



Kuva 16: Y-akselilla on potilaan tutkimustuloksen vaihtelu ja x-akselilla on potilaan mittauksien keskiarvo.

4.4 Mittausjärjestelyiden BMD tulokset reisiluulle

Kuvassa 17 on otos kuvattavien potilaiden reisiluun yläosan tutkimusten tuloksista. Kuvaajaan onnistuttiin mittamaan 45:ä potilaasta 40:lle potilaalle BMD oikeasta ja vasemmasta reisiluun yläosasta. Kuvaajassa on vasemman ja oikean reisiluunyläosan tutkimusten keskiarvoistettu tulos. Kokonais-BMD arvo saadaan oikean ja vasemman reisiluun BMD tuloksien keskiarvoista. Potilaiden keskimääräinen BMD oli 0.822 g/cm^2 ja keskihajonta oli 0.206 g/cm^2 .



Kuva 17: Esitetään koko reisiluun yläosan BMD mittaukset potilasmittauksien funktiona. Potilaalle on mitattu tiheydet molemmista reisiluiden yläosista.

Reisiluun yläosan BMD mittaustuloksissa on vaihtelua, jotka ovat esitettyinä taulukossa 3. Taulukkoon 3 on laskettu potilaiden ensimmäisen ja toisen BMD tuloksen erotus. Taulukossa 3 on eritelty hoitajien sisäinen vaihtelu (tutkimus 3), hoitajien välinen vaihtelu (tutkimus 4), sekä asennon analyysistä johtuva vaihtelu (tutkimus 1).

Taulukko 3 : Reisiluun yläosan BMD tutkimustuloksien variaatio (g/cm²).

Tutkimus 3	Tutkimus 4	Tutkimus 1
0,012 g/cm ²	0,008 g/cm ²	0 g/cm ²
0,013 g/cm ²	0,003 g/cm ²	0 g/cm ²
0,003 g/cm ²	0,018 g/cm ²	0,003 g/cm ²
0,014 g/cm ²	0,009 g/cm ²	0,006 g/cm ²
0,007 g/cm ²	0,031 g/cm ²	0,002 g/cm ²
0,011 g/cm ²	0,006 g/cm ²	0 g/cm ²
0,007 g/cm ²	0,012 g/cm ²	0 g/cm ²
0,001 g/cm ²	0,007 g/cm ²	0 g/cm ²
0,002 g/cm ²	0,004 g/cm ²	0 g/cm ²
0,004 g/cm ²	0,003 g/cm ²	0 g/cm ²
0,002 g/cm ²	0,004 g/cm ²	0 g/cm ²
	0,015 g/cm ²	0 g/cm ²
	0,02 g/cm ²	0 g/cm ²
	0,006 g/cm ²	0 g/cm ²
	0,01 g/cm ²	0 g/cm ²
Keskiarvo (g/cm ²)		
0,007	0,01	0,0007
Hajonta (g/cm ²)		
0,005	0,008	0,002

5. Pohdinta

Simulaation avulla haluttiin osoittaa DXA-teoria toimivaksi. Simulaation tulokseen saatiin virherajat tuottamalla useampi simulaatio ja tarkastelemalla niiden keskiarvoa sekä hajontaa. Simulaation tulos vastasi virherajojen puitteissa simulaatiossa käytettyä luuta. Luun mineraalitiheyden laskemiseen käytetty kaava 21 riippuu hyvin paljon massavaimennuskertoimista, jotka taas määräytyvät käytetyn fotonisäteilyn energian perusteella. Pienikin muutos massavaimennuskertoimissa näkyy lasketussa luun tiheydessä (kaava 21). Simulaation tulos vastasi virherajojen puitteissa simulaatiossa käytettyä luuta.

Ideaali tapauksessa kahdella peräkkäisellä mittauksella samalle potilaalle pitäisi saada sama luun mineraalitiheys. Tulosten mukaan potilaan kahden DXA-mittauksen välinen BMD vaihtelee ja peräkkäiset mittaukset ovat harvoin täysin samanlaiset. Toistomittauksien avulla mittauksien suhteelliseksi epävarmuudeksi määritettiin luun mineraalitiheydelle noin 3 prosenttia, mutta yksittäiset tapaukset voivat olla jopa kymmenen prosenttia. Tällöin tarkasteltaessa ROI:ta, huomattiin potilaalla epämuodostunut selkäranka. DXA mittausmenetelmä herättää epäluottamusta juuri toistettavien mittauksien erilaisuudessa.

DXA-mittauksissa suurimmat vaihtelut tulevat analyysin (tutkimus 1) ja asennon (tutkimus 2) aiheuttamista mittausvaihteluista. Tutkittaessa analyysin tuottamaa vaihtelua potilas kuvattiin vain kerran ja kaksi hoitajaa analysoivat mittautulokset erikseen sen sijaan, että kuvausprosessi olisi tehty kahteen kertaan alusta asti. Potilaan asennolla on merkitystä DXA mittautulosten kannalta. Asennon aiheuttama vaihtelu on suurempi kuin analyysin tuottama vaihtelu, mutta tulokset ovat hyvin lähellä toisiaan. Potilaan asettelusta aiheutuvan virheen odotettiin olevan selvästi suurempi kuin analyysin aiheuttaman vaihtelun. Potilas on vaikea asettaa oikeaan asentoon ja vielä hankalampaa on laittaa potilas täysin samaan asentoon kuin ensimmäisellä kerralla. Asennon aiheuttaman vaihtelun tutkimusta varten potilaille järjestettiin kuvaukset peräkkäin, kun todellisessa tilanteessa ensimmäisellä ja toisella

kuvauksella on kuukausia välissä. Tällöin asennon aiheuttama vaihtelu voi olla merkittävämpää. Analyysin aiheuttama virhe voi olla korkeampi, koska siinä hoitajat analysoivat toisen hoitajan kuvauttamia potilaita. Hoitajilla on parempi keskittymiskyky kun he itse vievät luuntiheysmittauksen DXA:lla alusta loppuun.

Edellistä hypoteesia tukevat myös tutkimukset 3 ja 4, jotka määrittävät hoitajien sisäistä ja ulkoista tarkkuutta. Niissä DXA:lla mitattu BMD-erotus kahden mittauksen välillä olivat pienemmät kuin tutkimuksissa 1 ja 2.

Teknillisesti DXA-laitteen toistettavuus ja tarkkuus on riittävä. Tutkimuksien 3 ja 4 saaduista LSC-tuloksista voidaan päätellä, että vaihtelusta aiheutuvat tiheyserot eivät ole merkittäviä. LSC oli $0,079 \text{ g/cm}^2$ ja pääosa vaihtelusta pysyi LSC-luvun rajoissa. Raja-arvon alle menevät mittaustulokset johtuvat asento- ja analyysin aiheuttamasta vaihtelusta. Raja-arvoa ylittäviä mittauksia oli muutama. DXA-laitteiston mittaustulosten tarkkuus samalla hoitajalla ja hoitajien välillä pysyivät rajojen sisäpuolella, lukuun ottamatta muutamaa tapausta.

DXA-laitteen tarkkuutta parantaisi tarkemmat ohjeistukset rajatapauksissa ja kommunikointi henkilökunnan välillä. Potilaan asettelua voidaan ohjeistaa paremmin, mutta on huomioitava, että potilasta on vaikea ohjata. Sen lisäksi on potilaan ohjaamisesta koituva hyöty on vaikea arvioida. Tuloksiin vaikuttaisi positiivisesti myös jos potilasta kuvauttava hoitaja ei vaihtuisi.

Käypä hoito –suosituksen virhearvio DXA-tutkimuksessa on 0,5-2,0% (käypä hoito -suositus). Tässä työssä DXA-mittauksien toistettavuusvirhe oli 2,5-3,0%, joka eroaa suosituksesta. DXA-tutkimuksessa ohjelma valitsee automaattisesti pitkälti samat mielenkiintoalueet (ROI), ja tällöin peräkkäiset kuvaukset tuottavat toisiaan lähellä olevat BMD arvot. Tapauksessa missä hoitajat ovat analysoineet samaa kuvaa, mutta valinneet eri mielenkiintoalueet, vaihtelua BMD arvoon on tullut enintään 10 prosenttia. Tällä on merkitystä, kun potilaan tulos on osteopenian ja osteoporoosin rajalla. Usean prosentin vaihtelu kumpaan suuntaan tahansa vaikuttaa potilaalle tehtyyn diagnoosiin, jossa potilaan tuloksia verrataan verrokkiaineistoon. Potilaan tulokselle voisi määrittää virherajat . Tällöin rajatapauksissa potilaalle pitäisi suorittaa

toistomittauksia, jotta saataisiin luotettavampi arvio luuntiheydestä. Potilas saa näin tarvittavan diagnoosin ja lääkityksen. Ylimääräisiä BMD mittauksia pyritään välttämään, jotta potilas säästyisi ylimääräiseltä säteilyaltistukselta.

DXA-mittauksessa ohjelman algoritmi määrittää pehmytkudoksen tiheyden, luun tiheyden määrittämistä varten. Pehmytkudoksen ominaisuuksien määrittämisessä valinta-alueella ei saa olla lainkaan luuta (IAEA, 2010). Automaattisen algoritmin luotettavuutta olisi hyvä tarkastella ja selvittää tarkemmin valinta-alueen rajauksen vaikutusta luuntiheyden arvioihin.

DXA:n antama BMD arvo ei ole laskettu suoraan luun mineraalitiheydestä, vaan se on johdettu röntgensäteiden vaimenemisominaisuuksista ja referenssipohmytkudoksen osuuksista. BMD-mittauksessa oletetaan luun päällä olevan sama koostumus ja määrä pehmytkudosta kuin referenssipohmytkudoksessa. Saatu BMD-tulos ei pidä paikkansa, jos referenssipohmytkudoksen koostumus eroaa mielenkiintoalueen luun päällisestä pehmytkudoksesta. Tämä virhelähde mahdollistaa virheellisen luun mineraalitiheyden ja väärän osteoporoosin diagnoosin (Bolotin, 2007).

Tutkimusten välillä potilaan luuytimen rakenteen muutos vaikuttaa DXA:n mittaamaan luun mineraalitiheyteen. Luuydin koostuu keltaisesta ja punaisesta luuytimestä. Luuydintyyppien suhde luuytimessä vaihtelee riippuen iästä, hormonitasapainosta ja elintavoista. Aikuisilla on putkiluissa keltaista luuydintä, joka on pääosin rasvakudosta. BMD-arvo riippuu lineaarisesti luuytimen koostumuksesta (Bolotin, 2007).

Potilaan kehon rasvakoostumus riippuu potilaan iästä, sukupuolesta ja hormonitoiminnasta. Potilaan painon muutokset vaikuttavat DXA:n antamaan luun mineraalitiheyteen. BMD:n vaihtelun suuruus kahden kuvauksen välillä riippuu siitä mihin kertynyt rasvakudos kerääntyy tai mistä rasvakudos vähenee. Painon muutos näkyy yleensä potilaan rasvakudoksen määrän muutoksena. Luun ulkopuolinen rasva ei lisääntynyt tasapuolisesti potilaan kehossa. Rasvamäärän muutokset näkyvät voimakkaasti reisiluun yläosan ja lannerangan DXA kuvauksissa. Potilaan painon muutos ensimmäisen ja toisen

DXA kuvauksen välillä johtaa virheellisiin BMD muutoksiin ja T-lukuihin (Bolotin, 2007).

BMD lukujen muutoksia käytetään osteoporoosin diagnoosin arviointiin, mutta myös murtumariskin arviointiin. BMD ei kerro luun sisäisestä rakenteesta tai sen tilasta. BMD antaa koko mielenkiintoalueen luun keskiarvoisen mineraalitiheyden. Murtumariskiin vaikuttaa mm. hohkaluun rakenteen harveneminen tai vanhat traumatapaukset. Luuytimen koostumuksen muuttuminen vaikuttaa saatuihin BMD arvoihin (Bolotin, 2007; Najm, 2015).

DXA-tutkimuksissa tietyn potilaan luualueelle saatu BMD tulosta verrataan normitettuun referenssipopulaatioon (T-luku). T-luvun referenssidata koostuu normaaleista nuorista noin 30 vuotiaista naisista. Referenssidata edustaa BMD:n keskiarvoa ja keskihajontaa tietylle luualueelle. Referenssipopulaatiosta on myös ikäpainotettu data miehille tai naisille (Z-luku). Referenssidatasta ja potilaan BMD tuloksesta saadaan T- ja Z-luvut, jotka luokittelevat potilaan normaaliin, osteopeniseen tai osteoporoottiseen kategoriaan ($T\text{-luku} > -1$; $-2,5 \leq T\text{-luku} \leq -1,0$; $T\text{-luku} \leq -2,5$) (käypä hoito -suositus).

DXA:n referenssipopulaatietietokanta perustuu ikään ja sukupuoleen. Potilailla on eroja luuytimen ja luun ulkopuolisessa pehmytkudoksen koostumuksessa, eikä näitä oteta huomioon normitetussa referenssidatassa, josta voi tulla virhettä potilaan BMD tuloksia. Punainen luuydin muuttuu lineaarisesti keltaiseksi luuytimeksi iän noustessa. DXA lanneranka ja femori alueiden BMD mittaukset kohdistuvat kohtiin, jossa luun ulkopuolinen pehmytkudos lisääntyy painon noustessa. Samojen kuvattavien alueiden luiden keltainen -/punainen luuydin suhde vaihtelee potilaasta riippuen (Bolotin, 2007).

Tutkimuksessa (Amiri et.al. 2016) tarkasteltiin varttinluun tiheyttä ja sen käyttöä DXA-laitteiston tueksi BMD mittauksissa. Varttinäluun tiheys saatiin magneettikuvauksen (MRI, Magnetic Resonance Imaging) avulla. Tutkimuksessa havaittiin varttinäluun tiheyden korreloivan lannerangan ja reisiluun yläosan kuvauksien BMD arvojen kanssa. Tutkimuksessa tehtiin diagnoosit ensin DXA lanneranka ja reisiluun yläosa –tutkimusten perusteella.

Uusitusessa diagnoosissa otettiin mukaan myös värttinäluun tiheys, joka johti siihen että 130 potilaan otoksesta yhdeksän uutta potilasta diagnosoitiin sairastavan osteoporoosia. Sen lisäksi 15 potilasta luokitettiin normaalista T-luokasta osteopenialuokkaan. Tutkimuksen mukaan värttinäluun tiheyden mittaaminen lisäsi DXA:n BDM mittauksien tarkkuutta (Amiri et.al. 2016).

DXA-laitteiston laadunvarmistus on prosessi, joka sisältää laitteiston suorituskyvyn. Prosessissa verrataan laitteiston suoriutumista standardeihin ja ylläpidetään DXA-laitteiston toimintakykyä. ISCD 2015 (The International Society for Clinical Densitometry) julkaisu suosittelee laadunvarmistuksen suorittamista ainakin kerran viikossa. LSC on ISCD:n tarjoama työkalu klinikoille ja tutkijoille. (Leslie, 2008; Najm, 2015).

DXA-laitteistot tuottavat täysin erilaisia tuloksia ja siksi potilaalle pitäisi suorittaa BMD mittaus aina samalla DXA laitteella. Potilaan BMD mittausten aikaväli voi olla välillä hyvinkin pitkät, jolloin on hyvä huomioida, että laitteiston tuloksiin voivat vaikuttaa ohjelmistopäivitykset ja laitteiston siirtäminen tilasta toiseen. Näissä tapauksissa potilasmittauksien kanssa olisi hyvä koordinoita siten, että mittaustapahtumat ovat mahdollisimman identtiset (Leslie, 2008; Najm, 2015).

DXA:lla suoritettujen BDM tutkimuksien toistettavuutta on tarkasteltu PE parametrilla, jolla voidaan mitata laitteiston ja hoitajan suoriutumisesta johtuvaa virhettä. Pystytään määrittämään onko DXA:n BDM mittausten toistettavuus riittävällä tasolla (Najm, 2015). Vaihtelun tarkastelu koostuu laitteiston ja hoitajan aiheuttamasta vaihtelusta. PE:tä voidaan käyttää suoraan muutoksen määrittämiseen 95 prosentin luottamusvälillä tai sitten LSC:tä. LSC on yleisin käytössä oleva työkalu tutkijoiden ja lääkäreiden keskuudessa.

Tarkkuusvirheen määrittämistä varten tehdään toistokokeet potilaille DXA-laitteistolla, jolloin sama hoitaja suorittaa BDM tutkimuksen. Tarkkuusvirheen määrittämisen hyväksymiseksi testi pitäisi suorittaa 30:lla vapausasteella (d.f, degrees of freedom). Tämä varmistaa, että LSC voidaan laskea 95 prosentin luottamusvälillä (ISCD, 2015). Siksi testattavia pitää olla 15 potilasta, jotka kuvataan kolmesti tai 30 potilasta, jotka kuvataan kahdesti.

DXA-laitteistolla tehdyssä BMD:n mittauksessa on epätarkkuuksia. Puutteellisia tapauksia on tilanteet, joissa potilaat käyvät läpi suuren muutoksen kehon koostumuksessa. Potilaalle voi BMD mittauksien välille kertyä rasvaa lannerangan ja lonkan ympärille. Kehonkoostumuksen muuttuminen mielenkiintoalueilla ei anna väärä tulosta, mutta mittaustulosten vaihtelu lisääntyy. Suuret painon muutokset vaikuttavat luun koostumukseen ja mikrorakenteeseen. Painon pudotuksen tapauksessa luiden ei tarvitse kantaa niin suurta kuormaa ja luiden rakenne muuttuu kevyemmäksi. Luiden rakenne uusiutuvat kaiken aikaa ja ovat jatkuvasti muutoksen alla (Yu et.al. 2012; Yu et.al. 2015).

DXA tuottaa kaksiulotteisen planaarikuvan, joka muodostuu matala ja korkea energisen röntgensäteilyn vaimenemisesta. Luun mineraalitiheys on tässä tapauksessa massa pinta-alaa kohden. Luun tarkkaa syvyyttä ei tunneta, mutta se arvioidaan referenssipohjattujen mittauksella. Toisin sanoen tilavuus on projektisoitu tasoksi ja tilavuutta ei tiedetä. DXA:lla ei mitata kudoksen paksuutta, jonka vuoksi DXA ei erota ohutta tiheää luuta ja paksua harvaa luuta toisistaan.

DXA-mittausten standardisoinnissa on vielä tekemistä. Yleisesti BMD arvot eri valmistajilla eivät ole verrattavissa keskenään. Suurimpien valmistajien välillä (Hologic, Inc, Bedford, MA, United States of America ja GE Lunar, GE healthcare, Madison, WI, United States of America) BMD parametrit eroavat noin kahdeksan prosenttia (IAEA, 2010). Standardisoinnin puutosta on myös mielenkiintoalueen (ROI) asettelussa, mutta on yrityksiä poistaa eroavaisuudet laitevalmistajien välillä. BMD-mittaustulosten erot systeemien välillä on koitettu poistaa käyttämällä standardisoituja BMD yksiköitä lannerangalle, reisiluun kaulalle ja koko reisiluun päälle. BMD standardit ovat vain mainituille mielenkiintoalueille(ROI) (IAEA, 2010).

Rappeuman aiheuttamat muutokset, aortan kalkkiutuminen ja nikamien murtumat aiheuttavat muutosta BMD tuloksissa, mutta rappeumat ovat vaikeita havaita visuaalisesti. Välilevyn rappeuma, aortan kalkkeutuminen ja murtumat kasvattavat BMD arvoja (IAEA, 2010).

DXA-mittauksesta potilaalle aiheutuvat efektiiviset annokset ovat pieniä. Lannerangan, reisiluunpään tai käsivarren kuvauksissa potilaalle aiheutuva efektiivinen annos on 1-10 μSv , joka kuvausprotokollasta tai laitteistosta. DXA-mittauksesta potilaalle aiheutuvat efektiiviset annokset ovat pieniä kun verrataan siihen, että luonnon aiheuttama päivittäinen taustasäteilyn annos on noin 2-5 μSv ja TT -lannerankatutkimus aiheuttaa 5.0 mSv (IAEA, 2010).

Luuntiheyden muutokset ovat tyypillisesti hitaita ja osteoporoosia varten tehdyt seurantamittaukset tehdään 1,5 vuoden. Tällöin potilaan asettelu samaan asentoon on haastava. DXA on hyvin asentoherkkä tutkimusmenetelmä. Eri lähteistä muodostuvat artefaktit vaikuttavat myös DXA:n luumineraaliitiheyden mittauksiin. Rasvakudoksen aiheuttama häiriö vältetään asettamalla potilaat mahdollisimman samanlaisesti jokaisella tutkimuskerralla. Obeesin potilaan tapauksessa kuvan laatu on heikompi, koska rasvakudos muuttaa röntgensäteiden vaimenemista. DXA laitteistoissa on mahdollisuus muokata potilaan kuvantamista painon mukaan, ja systeemeissä on myös yläpainoraja noin 130 kg. Muiden tutkimusten jäljiltä olevat kontrastiaineet voivat johtaa virheellisiin BMD tuloksiin. Kontrastiaineen kerääntyminen luustoon voi nostaa tutkimuksen BMD arvoa. BMD nousee koska kontrastiaineet kuten gadolinium, ovat yleensä järjestysluvultaan korkeita alkuaineita, jotka näkyvät tiheään luun alueena. Tässä työssä artefaktit eivät vaikuttaneet mittauksiin.

Lannerangan luun tiheysmittauksissa sydämen tahdistinlaitteet näkyvät tiheänä luuna ja aiheuttavat virheellisen luumineraaliitiheys mittauksen. Kalsiumpitoiset tabletit näkyvät tutkimuksessa tiheänä luuna. Kalsiumia sisältäviä tabletteja on paljon käytössä luuston kunnon parantamiseksi tai närästyksen hoitoon. 500mg kalsiumia sisältävä tabletti nosti DXA lannerankatutkimuksen BMD arvoa 2.2 %. Muutos on suurempi kun potilaan BMD on matala. Potilaan liikkuminen mittauksen aikana on suuri artefaktilähde. Metallin esiintyminen potilaassa aiheuttaa virheellisen BMD tutkimustuloksen. Metalli näkyy DXA tutkimuksessa hyvin tiheänä luuna. Metallia on yleensä lonkassa, jolloin se on huomioitava kun kuvataan reisiluun pään aluetta. (IAEA, 2010)

Henkilökunnan koulutus ja hyvä lähete ovat tärkeitä onnistuneelle BMD mittaukselle. Tarkka BMD tulos mahdollistaa potilaan kannalta oikean diagnoosin ja samalla lääkityksen, joka parantaa potilaan tilannetta. Tutkimuksessa onnistuttiin hyvin sulkemaan pois muut virhelähteet ja artefaktilähteet. Mittaukset vaihtelivat enemmän hoitajien välisissä tutkimuksissa. Lähtökohtaisesti potilaan asennon muuttuminen tutkimuskertojen välillä ja hoitajien väliset analyysierot aiheuttivat vaihtelua. BDM mittauksien välillä oli vaihtelua erityisen paljon, jos potilaan selkäranka ei ollut suora. Tällöin nikamaikkunoiden asettelu oli haasteellista ja mittauskertojen välillä tuli enimmillään kymmenen prosentin muutos.

6. Johtopäätökset

Työssä onnistuttiin etsimään ja määrittämään luun tiheysmittauksen virhelähteitä ja vaihtelua. Mittausten tulokset vahvistivat oletuksen siitä, että DXA:lla tehtyjen luun tiheysmittausten tuloksissa on vaihtelua. BMD mittauksien hoitajien sisäinen vaihtelu oli 2,4% ja hoitajien välinen vaihtelu oli 2.7%. Tästä voidaan päätellä, että BMD -mittaukset ovat tarkempia, kun sama henkilö tekee luun tiheysmittauksen. Tutkimuksessa havaittiin, että asettelusta aiheutuva virhe (3,0%) on suurempi kuin analyysistä aiheutuva (2,7%).

Työssä saatu vaihtelu ylittää käypä hoito –suosituksessa asetetun ohjeistuksen. (DXA:n toistettavuustarkkuus 0,5-2,0%) .

Voidaan myöskin sanoa, että käytetty DXA-laitteisto oli stabiili eikä aiheuttanut vaihtelua luun tiheysmittauksiin.

LSC-tulokseksi saatiin $0,079 \text{ g/cm}^2$, joka 6,8 prosenttia luun tiheysmittausten keskiarvosta.

7. Lähteet

Ae-Ja, Jun-II Yoo. Measurement uncertainty in Spine Bone Mineral Density by Dual-Energy X-ray Absorptiometry. Department of Orthopaedic Surgery, Gyeongsang National University Hospital. April 21,2017.

Andreo P, Evans MDC, Hendry JH, Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. 1st ed. International Atomic Energy Agency, Vienna.

Andrew M. Parker, Lang Yang, Mohsen Farzi, José M. Pozo, Alejandro F. Frangi and J. Mark Wilkinson. Quantifying Pelvic Periprosthetic Bone Remodeling Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Region-Free Analysis Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, 1–6, 2017.

Bonnick SL. Dual-energy X-ray Absorptiometry: Interpreting Reports and Serial Measurements. Clinical Obstetrics and Gynecology. 2013; 36.4: 677-68.

Buehring B, Krueger D, Libber J, Heiderscheit B, Sanfilippo J, Johnson B, Hallerl, Binkley N. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measured Regional Body Composition Least Significant Change: Effect of Region of Interest and Gender in Athletes. Journal of Clinical Densitometry. 2010; 13,1:29-35.

Carver TE, Christu NV, Andersen RE. In Vivo Precision of the GE iDXA for the Assessment of total Body Composition and Fat Distribution in Severely Obese Patients. Journal of Sports Sciences. 2014; 32.19: 1821-1828.

El Maghraoui A, Achemlal L, Bezza A. Monitoring of Dual-Energy X-ray Absorptiometry Measurement in Clinical Practice. Journal of Clinical Densitometry. 2006; 9.3: 281-286.

Elaine W. Yu, Bijoy J. Thomas, J. Keenan Brown, and Joel S. Finkelstein. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. J Bone Miner Res. 2012 January.

Elaine W. Yu, Mary Bouxsein, Adam E. Roy, Chantel Baldwin, Abby Cange, BS2, Robert M Neer, Lee M. Kaplan and Joel S. Finkelstein. Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density. J Bone Miner Res. 2014 March ; 29(3): 542–550.

Frimeth J, Galiano E, Webster D. Some Physical and Clinical Factors Influencing the Measurement of Precision Error, Least Significant Change, and Bone Mineral Density in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. Journal of Clinical Densitometry. 2010; 13,1:29-35.

H.H Bolotin, DXA in vivo BMD methodology: An erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling, Bone 41 (2007);138-154

Hangartner TN. A study of the long-term precision of dual-energy X-Ray absorptiometry bone densitometers and implications for the validity of the least significant change calculation. Osteoporosis International. 2007; 18:513-523.

IAEA (International Atomic Energy Agency), Dual Energy X Ray Absorptiometry for Bone Mineral Density and Body Composition Assessment, human health series, 2010.

ISCD (International Society For Clinical Densitometry), 2015 Position Statements-Adult. <http://www.iscd.org/documents/2015/06/2015-iscd-adult-official-positions.pdf>, luettu 2.2.2018.

Jan G.Bjålie, Egil Haug, Olav Sand, Oysten V. Sjaastad, Kari C Toverud. Ihminen Fysiologia ja anatomia, WSOY 1.-6. painos ,2009.

Jerrold T. Bushberg, J. Anthony Seibert, Edwin M. Leidholdt, Jr. , John M. Boone. The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition, 2012.

J. Yang, R. Chiou, A. Ruprecht, J. Vicario, L. A. MacPhail and T. E. Rams, "A new device for measuring density of jaw bones", 2002.

K. Debertin, R.G. Helmer, Gamma- and X-ray spectrometry with semiconductor and detectors, Elsevier Science Publishers B.V., 1998.

Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.

Knapp KM, Welsman JR, Hopkins SJ, Fogelman I, Blake GM. Obesity Increase Precision Errors in Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Measurements. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2012; 15.3: 315-319.

Least Significant Difference, <http://www.statisticshowto.com/how-to-calculate-the-least-significant-difference-lsd/>, luettu 22.8.2017.

Leila Amiri, Azita Kheiltash, Shafieh Movassagi, Maryam Moghaddassi and Leila. Comparison of Bone Density of Distal Radius With Hip and Spine Using DXA. Rheumatology Research Center, Teheran University of Medical Sciences, 15 Nov 2016.

Lenora J, Akesson K, Gerdhem P. Effect of Precision on Longitudinal Follow-Up of Bone Mineral Density Measurements in Elderly Women and Men. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2010; 13.4:407-412.

Leslie WD. Factors Affecting Short-Term Bone Density Precision Assessment and the Effect on Patient Monitoring. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23.2:199-204.

Leticia Mazocco, Patricia Chagas, Association between body mass index and osteoporosis in women from north western Rio Grande Do Sul. Universidade Federal de Santa Maria, 9 November 2016.

Libber J, Binkley N, Krueger D. Clinical Observations in Total Body DXA: Technical Aspects of Positioning and Analysis. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2012; 15.3: 282-289.

LSC, ISCD(The International Society for Clinical Densitometry), <https://www.iscd.org/resources/calculators/precision-calculator/>, luettu 28.8.2017.

Morgan SL, Abercrombie W, Lee JY. Need for Precision Studies at Individual Institutions and Assessment of Size of Regions of Interest on Serial DXA Scans. Journal of Clinical Densitometry. 2003; 6.2:97-101.

Nadia Najm, "Mathematical properties that influence least significant change of body composition and bone mineral density measured by dual energy", Clemson University (2015). All theses. Paper 2509.

NEA(Nuclear Energy Agency), Penelope2014,
<https://www.oecd-nea.org/tools/abstract/detail/nea-1525>, muokattu 11.5.2015.

NIST (National Institute of Standards and Technology),
Massavaimenemiskertoimen riippuvuus Energiasta
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/ComTab/a150.html>, luettu 27.03.2018.

NIST(National Institute of Standards and Technology),
Massavaimenemiskertoimet (luu),
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/ComTab/bone.html>, luettu 2.10.2017.

Osteoporoosin käypähoito -suositus,
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suositukses/suositus?id=hoi24065>, luettu 29.8.2017.

Randal D.Knight, Physics for scientists and engineers a strategic approach, second edition, 2008.